

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Direktor: Prof. Dr. H. Bunte

Das ZOLLINGER-ELLISON-SYNDROM

Literaturübersicht von 1955-1975

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin

6 Klinische Medizin

vorgelegt von

Axel Deimer

aus Minden

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552206_0019

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Prof. Dr. H. Bunte

Das ZOLLINGER-ELLISON-SYNDROM
Literaturübersicht von 1955-1975

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche
5 Vorklinische und Theoretische Medizin
6 Klinische Medizin

vorgelegt von
Axel Deimer
aus Minden
1980



Dekan: Prof. Dr. H. Themann
1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Bunte
2. Berichterstatter:

Tag der Promotion: 11. 2. 1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Münster

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent: Prof. Dr. H. Bünte

Korreferent:

Das Zollinger-Ellison-Syndrom
Literaturübersicht von 1955-1975

Axel Deimer

Pathologie und Pathophysiologie des ZES wurden geschildert. Auf das klinische Bild wurde auch anhand vieler Fallbeschreibungen eingegangen. Zur Differentialdiagnose des ZES wurden die wichtigsten Erkrankungen erwähnt. Eine wichtige und mit hoher Treffsicherheit ausgestattete diagnostische Methode ist die Bestimmung des Serumgastrinspiegels. Es wurde auf die grosse Bedeutung des "Vorsorge"-wie des "Nachsorge" screenings aufmerksam gemacht auch im Hinblick auf die **offenbar** zumindest vorhandene Erblichkeit der Disposition des ZES und des MEA-Syndroms. Die Übergänge der beiden Syndrome wurden aufgezeigt.

Das Problem der Therapie des ZES wurde ausführlich behandelt. Die Probleme der selten den Krankheitsverlauf über lange Zeit günstig beeinflussenden alleinigen Tumorchirurgie wurden erörtert und erklärt. Die alleinige am Erfolgsorgan des ZES ansetzende Therapie wurde als eine im Vergleich zur vorherigen besseren Therapie geschildert und erklärt.

Nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse bzgl. des ZES wurde die totale Gastrektomie kombiniert mit radikaler Tumorentfernung in den meisten Fällen als Therapie der Wahl geschildert und erklärt. Eine Begründung wurde auch in Form der Schilderung von Langzeitbeobachtungen gegeben. Eine Frühdiagnose wurde **als** eine relativ einfache die Heilungsraten beim ZES sicherlich deutlich bessernde Forderung angegeben.

Inhalt

	Seite
Einleitung	4
1. Pathologische Anatomie	7
1.1. Abstammung und besondere Eigenschaften der Inselzellen des Pankreas	7
1.2. Angaben zur Dignität von ZES-Tumoren	9
1.3. Lokalisation der ZES-Tumoren	6
1.4. Lokalisation, Häufigkeit und Wachstumsge- schwindigkeit von Tumormetastasen beim ZES	7
2. Pathophysiologie des ZES	10
2.1. Mögliche Ursachen für das Auftreten einer Diarrhoe beim ZES	10
2.2. Häufigkeit der Diarrhoe	15
2.3. Zur Magensaftsekretion beim ZES	15
2.4. Sekretionsraten beim ZES	16
2.5. Verhältnis BAO/MAO beim ZES	19
2.6. Serum-Gastrin-Spiegel beim ZES Differentialdiagnostische Erwägungen	21
2.7. Veränderungen des Serumgastrinspiegels in Re- lation zum Serumsekretin- bzw. Serumcalcium- spiegel beim ZES	22

2.8.	Sekretintest und Calciumtest zur postoperativen Überwachung	26
2.9.	Hinweise zur möglichen Entstehung und Unterhaltung des ZES	28
2.10.	Ulcuslokalisation beim ZES	30
2.11.	Veränderungen der Magenhistologie beim ZES	32
3.	Klinisches Bild	33
3.1.	Geschlechtsverteilung des ZES	
3.2.	Altersverteilung des ZES	
3.3.	Zeitraum der Krankheitsdauer des ZES	36
3.4.	Häufigkeit und Bedeutung der Diarrhoe beim ZES	39
3.5.	Häufigkeit und Bedeutung der Perforation im Gastrointestinaltrakt beim ZES	40
3.6.	Häufigkeit, Bedeutung und Verlauf des Symptoms "Erbrechen" beim ZES	42
3.7.	Häufigkeit und Bedeutung der Hämatemesis beim ZES	43
3.8.	Häufigkeit und Bedeutung der Melaena beim ZES	
3.9.	Häufigkeit, Bedeutung und Art der Schmerzen beim ZES	44
3.10.	Häufigkeit von Ulcera im Gastrointestinaltrakt beim ZES	45

3.11.	Der Serum-Kalium-Spiegel beim ZES	46
3.12.	Die Bedeutung der Familien-Anamnese beim ZES	
3.13.	Häufigkeit und Bedeutung der Multiplen Endokrinen Adenome (MEA) beim ZES	47
3.14.	Charakteristische röntgenologische Befunde beim ZES	51
3.15.	Sonstige, wichtige, allgemeine Hinweise zum ZES	52
4.	Zum Problem der Therapie	56
4.1.	Beispiele. Meinung verschiedener Autoren. Eigene Stellungnahme.	
4.2.	Zur weiteren Diskussion ein Beitrag von: CLARKE, A.M. und GLEN, A.J.	57
4.3.	Besprechung einer der wichtigsten und umfangreichsten Arbeiten zum Thema, verfaßt von ELLISON, E.H. und WILSON, S.D.	58
4.4.	Besprechung einer Arbeit von FRIESEN, S.R.	60
4.5.	Zur Theorie des "gastric factor"	63
4.6.	Eine Arbeit von ELLISON, E.H. und WILSON, S.D.	65
4.7.	Eine Arbeit von STREMPLE, J.F.	67
4.8.	Eine Arbeit von ZOLLINGER	69

4.9.	Die Arbeiten von FOX, P.S., HOFMAN, J.J., DECOSSE und WILSON, S.D.	71
4.10.	Stellungnahme von WADDELL, W.R., COPPINGER, W.R. und LOUGHRY, R.W.	79
4.11.	Ergebnisse von ZOLLINGER, R.M.	81
5.	Fazit	82
6.	Zusammenfassung	83
	Literaturverzeichnis	85
	Lebenslauf	100

EINLEITUNG

1955 wurde von ZOLLINGER und ELLISON die Trias Nicht-B-Zell-tumoren des Pankreas, Hypersekretion des Magens, therapiere-sistente Ulcera ventriculi und/oder duodeni als Syndrom ge-deutet und erkannt.

In den folgenden 20 Jahren wurden mehrere hundert Fälle dieses insgesamt seltenen Krankheitsbildes publiziert. Das VERNER-MORRISON-SYNDROM wurde vom ZES getrennt. Später kam man durch die zunehmende Zahl der veröffentlichten Fälle zu der Er-kenntnis, daß das ZES relativ oft mit Neubildungen anderer endokriner Organe als der des Pankreas vergesellschaftet ist.

Das ZES mußte mit der Zeit als in das Syndrom der Multiplen Endokrinen Adenome (MEA) integriert angesehen werden. Nicht zuletzt diese Tatsache trug zur wachsenden Unsicherheit über die Wahl der richtigen Therapie beim ZES bei. Es wurde nie in Zweifel gezogen, daß beim ZES eine chirurgische Behandlung an-zustreben ist, doch blieb die Frage lange unbeantwortet, welche chirurgische Therapie die richtige sei.

Die guten therapeutischen Erfolge nach der totalen Gastrek-tomie schienen diese Operation als allein richtige Therapie zu bestätigen.

Andererseits konnte man den Gedanken, eine Neubildung selbst entfernen zu müssen, nicht einfach aufgeben, zumal wenn diese Neubildung die Ursache eines ganzen Symptomenkomplexes ist. Die offensichtliche Richtigkeit dieses Gedankens wurde durch erfolgreiche Exzisionen von Neubildungen anderer endokriner

Drüsen als der des Pankreas bestätigt. Durch Auswertung eines Großteils der in der Literatur beschriebenen Fälle soll nach Schilderung des typischen Krankheitsbildes in dieser Arbeit versucht werden, neue Richtlinien für das chirurgische Vorgehen zu finden und zu begründen, bzw. schon bekannte Richtlinien zu bestätigen. Dies erfolgt nach Abwägen des Für und Wider der verschiedenen chirurgischen Methoden.

DAS ZOLLINGER-ELLISON-SYNDROM

Literaturübersicht von

1955-1975

1. Pathologische Anatomie

1.1. Abstammung und besondere Eigenschaften der Inselzellen des Pankreas

Nach neueren Auffassungen entwickeln sich die Langerhansschen Inseln aus Zellen, die aus der Neuralleiste in die Pankreasanlage eingewandert sind. Nach dieser Theorie gehören die Inselzellen zur Gruppe der sogenannten APUD-Zellen (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Diese Zellen haben die Fähigkeit, Aminvorstufen aufzunehmen, zu decarboxylieren und Amine, sowie Peptidhormone in Form bestimmter Granula zu speichern.

Zu den APUD-Zellen sind zu rechnen:

- a) die Pankreasinselnzellen
- b) die endokrin aktiven Zellen der Magen- und Duodenalschleimhaut
- c) einige Zellen des HVL
- d) die C-Zellen der Schilddrüse
- e) gewisse endokrin aktive Zellen des Bronchialsystems

Mikroskopisch werden die Langerhansschen Zellen in B-Zellen und Nicht -B- Zellen eingeteilt. Zu den letzteren zählen unter

anderen die AI- und die D-Zellen, die von vielen Autoren für die Bildung des Gastrins verantwortlich gemacht werden.

Adenome bestehen vorwiegend aus bandartigen Zellformationen (Trabekulärer Bau), gelegentlich wird hierin Amyloid abgelagert, wie bei anderen Geschwülsten des APUD-Systems auch.

Die Adenome zeichnen sich oft durch ihren Gefäßreichtum aus, auch können sie verkalken und multipel auftreten.

Die Diagnose der Malignität der Inselzellkarzinome ist oft schwierig, da sie gutartigen Inselzelltumoren histologisch und zytologisch gleichen können. Zeichen der Invasion sind nicht leicht zu beurteilen, da auch benigne Tumoren oft unscharf abgegrenzt vom umliegenden exokrinen Pankreasgewebe liegen. Zell- und Kernunregelmäßigkeiten können einer degenerativen Polymorphie entsprechen, wie sie ebenfalls bei anderen endokrinen Organen vorkommt.

Demnach ist die Diagnose der Malignität schwierig, so daß Malignität manchmal erst anhand von Metastasen diagnostiziert wird.

Außer diesen Veränderungen, die das "klassische" ZES ausmachen, werden seit geraumer Zeit Veränderungen des Magens diskutiert, die im Effekt ebenfalls zu einem ZES führen. Hierbei handelt es sich um Hyperplasien oder Geschwülste der sogenannten G-Zellen des Magens. (Gastrin bildende Zellen).

1.2. Angaben zur Dignität von ZES- Tumoren

Die Angaben zur Malignität der Gastrin bildenden Gewächsgewebe schwankt von 50 bis 80%, je nach Autor. Die weitaus größte Zahl der Autoren spricht jedoch von einer Malignitätsrate, die bei 60% liegt, so daß diese Rate durchaus als repräsentativ angesehen werden muß. Interessant ist einer Angabe zufolge, daß Malignität nur in 33% gegeben sein soll, wenn der Gastrin bildende Herd sich im Duodenum (meist Duodenalwand) befindet.

Es sollen in 30% der ZES-Tumoren Zellregionen vorkommen, die denen von Carzinoiden ähnlich sind oder sogar gleichen.

Die Rate der als benigne angesehenen Tumoren liegt bei 30%.

Keine einheitliche Meinung herrscht darüber, ob die benignen Tumoren überwiegend multipel, oder solitär vorkommen. Die Angaben, daß benigne Tumoren multipel aufträten, schwanken von 25- bis über 50%. Nach ELLISON sind 60% der ZES-Tumoren solitär (ohne Berücksichtigung der Dignität) während 40% multipel auftreten sollen (ebenfalls ohne Berücksichtigung der Dignität). Zu beachten ist hierbei, daß die Zahl der Tumoren, die solitär vorkommen, offenbar steigt, was sicherlich zu einem Großteil auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung zurückzuführen ist. Auf letzteren Punkt, der ein großes Problem darstellt, wird zu einem späteren Zeitpunkt noch eingegangen werden.

Das ZES kann auch eine diffuse Hyperplasie, oder eine Mikroadenomatose der Inselzellen als Ursache haben. Die Häufig-

keitsangaben hierzu schwanken zwischen 6 und 19%. Die überwiegende Zahl der Autoren trifft sich aber bei 10%.

Wichtig ist, daß beim Befund "diffuse Hyperplasie", oder "Mikroadenomatose" weiter nach dem Vorhandensein solider Tumoren gefahndet werden muß, da diese nicht selten kombiniert mit soliden Tumoren vorkommen.

1.3. Lokalisation der ZES- Tumoren

Die Lokalisation der Tumoren im Pankreas darf mit 4:1:4 Kopf: Körper: Schwanz angenommen werden, obwohl es auch hier natürlich unterschiedliche Angaben gibt. Wichtig im Zusammenhang mit dieser Angabe ist, daß das Pankreas in annähernd 20% der ZES-Fälle in seiner Gesamtheit befallen sein soll.

Weiterhin ist es wichtig, daß der primäre Tumor keineswegs immer seinen ursprünglichen Sitz im Pankreas haben muß. In bis zu 25% werden aberrante Geschwülste gemeldet. In 10 bis 13% sollen die Tumoren ihren Sitz in der Duodenalwand haben. Hierbei liegen sie oft oft am medialen Rande des Duodenums. Die Tumoren liegen oft submukös, auch gern in der Nähe der Vater-schen Papille. Hieraus ergibt sich, daß bei chirurgischem Vorgehen die Duodenalwand unbedingt systematisch abgetastet werden muß, von der Suche nach Metastasen einmal ganz abgesehen.

Nur 50% der Duodenaltumoren traten solitär auf, d.h. 50% der Duodenal-Tumoren hatten ebenfalls einen Tumor und/oder Metastasen im Pankreas. 5% hatten zusätzlich zum Duodenaltumor eine diffuse Hyperplasie im Pankreas.

20- 25% der ZES-Tumoren aberrieren überhaupt. Sie liegen dann nicht selten im Jejunum unterhalb des Treitz'schen Bandes. Sie treten aber auch in weit ungewöhnlicheren Regionen auf:

Als weitere Lokalisation werden genannt:

Magenwand (z. B. Antrum), Milzhilus, retroperitoneale Lymphknoten, auch ein mucinöses Cystadeno-Ca des Ovar wurde als Gastrinbildner und in diesem Falle als Verursacher eines ZES gefunden.

Als wichtige Differentialdiagnose sei wiederholt an das Carcinoidsyndrom erinnert, welches das ZES auch in diesen ungewöhnlichen Lokalisationen imitieren kann.

Etwa 60% der Tumoren breiten sich (nur) lokal aus. Sie können sich hierbei auch durchaus bis zum Magenantrum oder Pylorus ausdehnen, bzw. zu Verwachsungen mit den Nachbarorganen führen.

1.4. Lokalisation, Häufigkeit und Wachstumsgeschwindigkeit von Tumormetastasen beim ZES

In etwa 50% entwickelten die Tumoren Metastasen. Die Angaben schwanken hierbei von gut 40 bis 66%.

Nach ELLISON entwickelten 80% der malignen Geschwülste Lymphknotenmetastasen. Folgende Lymphknoten werden befallen:

die parapankreatische und oberflächliche pankreatische (35%)

die paraduodenalen (20%)

die suprapylorischen (19%)

die mesenterialen (9%)

die inferior gastrischen (5%)

die superior gastrischen (3,5%)

die pankreatico-duodenalen

die Lymphknoten am oesophago-gastralen Übergang

die Lymphknoten im ligamentum hepatogastricum

die Milzhilus-Lymphknoten

die Virchow, cervicalen, supraclaviculären Lymphknoten

Die Häufigkeit, mit der ZES-Tumoren Fernmetastasen bilden, liegt bei 44%. Die Häufigkeitsangabe "44%" muß in Korrelation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gesehen werden.

Mit anderen Worten: es müßte auch bei dieser malignen Erkrankung möglich sein, die Metastasenrate durch Frühdiagnose zu senken.

Da die Diagnosestellung in praxi noch ein großes Problem darstellt, wird auf diesen Punkt zu einem späteren Zeitpunkt noch eingegangen werden.

Fernmetastasen haben sich bislang an folgenden Punkten im Körper gefunden:

Pankreas

Duodenum

Mesenterium

Peritoneum

Tumorthrombose in der Milzvene

Knochen

Haut

Leber

Lunge

Lungenmetastasen traten immerhin bei 1,5 - 1,8% der ZES-Patienten auf, deren Primärgeschwulst Metastasen bildete.

In der gleichen Gruppe kam es sogar bei knapp 50% (48) der Patienten zur Bildung von Lebermetastasen.

In der Regel wachsen die Metastasen beim ZES langsam. Sie können sogar über Jahre "stumm" verweilen, um dann aber schließlich doch destruktiv-infiltrativ zu wachsen und den Wirtsorganismus umzubringen. In den meisten Fällen wachsen sie jedoch nicht sehr schnell.

Die Frage, ob eine Behandlung der Metastasen mit Streptozotozin, bzw. im Falle von Lebermetastasen mit 5-Fluorourazil von therapeutischem Nutzen ist, läßt sich noch nicht eindeutig beantworten.

Eine Zusammenfassung einer Krankengeschichte, wie sie sich auch heute noch typischerweise ereignen kann, mag oben geschildertes Verhalten der Metastasen, verdeutlichen: (14)

Ein 36 Jahre alter Mann wurde wegen 4 Wochen andauernden ununterbrochenen Erbrechens ins Krankenhaus eingewiesen. In der Anamnese stellte sich des weiteren heraus, daß er seit 2 Jahren unter Duodenalgeschwüren litt. Röntgenologisch ergab sich eine Pylorusobstruktion. An klinisch auffälligen Befunden bot der Patient des weiteren eine hypokaliämische hypochlorämische Alkalose. (meq/l: Na 141, K 2,6, Cl 80, CO₂ 80).

Während dieser Operationsvorbereitungszeit von einer Woche war es schwierig, den Patienten im Elektrolyt- und Säure- Basenhaushalt ausgeglichen zu halten. Es wurden bis zu 6 Liter Magensaft pro Tag durch einen nasal liegenden Tubus abgesaugt.

Bei der Operation wurde ein großes Ulcus duodeni gefunden, welches bis ins Pankreas penetriert war. Außerdem war die Leber von multiplen Metastasen befallen, die sich histologisch als Inselzellcarzinommetastasen herausstellten. Der Primärtumor wurde in diesem Fall nicht gefunden. Es wurde eine totale Gastrektomie ausgeführt.

Der Patient starb 10 Jahre später an einer Carcinomatose.

Das Verhalten des Tumors und somit der Verlauf der Krankheit waren aus vielerlei Gründen nicht untypisch. Der Patient litt unter Lebermetastasen, die vorerst jedoch klinisch nicht manifest waren, obwohl die Krankheit wahrscheinlich schon seit mindestens 2 Jahren bestand.

Der Patient starb schließlich, wenn auch nach relativ langen Zeitraum von 10 Jahren, an einer Carcinomatose. Auch hier wuchsen die Metastasen also relativ langsam, führten aber schließlich doch zum Tode des Patienten.

2. Pathophysiologie des ZES

2.1. Mögliche Ursachen für das Auftreten einer Diarrhoe beim ZES

Tumoren, die ein ZES hervorrufen, bilden unabhängig von jeder Regulation Gastrin oder Gastrin-ähnliche Substanzen. Dies führt zu einer Dauerstimulation der Säuresekretion. Durch die übermäßige Säuresekretion des Magens werden die Größe und die Pufferkapazität der Bicarbonatsekretion des Pankreas überfordert, so daß es zur Entstehung von Ulzera im Duodenum und im oberen Jejunum kommen kann. Es ist jedoch anzunehmen, daß die Bicarbonatsekretion zwar kompensatorisch ansteigt, jedoch nicht in ausreichendem Maße.

Die in den meisten Fällen nicht kompensierte Übersekretion der Magensäure führt zu einem weiteren unangenehmen Symptom des ZES, der Diarrhoe; wozu mehrere Entstehungsmechanismen beitragen. Das exzessive Volumen allein kann schon zu einer Diarrhoe führen, wie es ja auch von anderen Krankheitsbildern her bekannt ist. Hinzu kommt durch die überforderte Pufferkapazität der Bicarbonatsekretion eine Inaktivierung der Pankreasenzyme. Die Inaktivierung der Lipase und Präzipitation der

glycinkonjugierten Gallensalze kann zum Vorbild einer Steatorrhoe führen.

Durch die Diarrhoe kann es ebenfalls zu einer, teils sogar exzessiven, Hypokaliämie kommen. Die Hypokaliämie selbst kann wiederum die Diarrhoe verstärken, wodurch dann ein Circulus vitiosus in Gang gesetzt wird. Des weiteren wird die Existenz direkter Reizmittel diskutiert, die die Tumorzellen sezernieren sollen.

Diese Reizmittel sollen zu einer Hypersekretion im Magen führen. Durch gewonnene Expressate aus ZE-Tumoren konnte diese Theorie untermauert werden.

Eine direkte Wirkung des Gastrins auf den Darm im Sinne einer Hypermotilität ist ebenfalls wahrscheinlich. Außerdem kann es durch den ZE-Tumor zu einer direkten Raumforderung im Pankreas kommen, so daß das Pankreas in seinen normalen Funktionen insuffizient wird. Es scheint ebenfalls zu einer direkten Irritation der Darmmukosa zu kommen, vielleicht vergesellschaftet mit einem Absinken der Muzinbarriere, letzteres, wenn das ZES mit einem Hyperparathyreoidismus vergesellschaftet ist, was bekanntlich nicht selten vorkommt. Es darf nicht verschwiegen werden, daß es auch ZE-Tumoren gibt, die keine Magensaftübersekretion hervorrufen.

50% der Patienten mit Diarrhoe hatten 6-7 mal/die Stuhlgang. 2,7% hatten sogar 11-15 mal/die Stuhlgang. Mit 0,6 mg Atropin/4h war die Diarrhoe oft zum Halten zu bringen.

Tabelle: (97)

Basale und maximale Säuresekretion nach Histaminstimulation bei Patienten mit ZES (nach Aoyagi und Summerskill)

Basalsekretion:

Volumen (ml/h) 324+-57,1 (25 Patienten)
(16-1125)

Titrierbare

Säure (mval/l) 99+-4,4 (27 Patienten)
(65 -160)

Gesamtsäure

(mval/l) 34,4+-5,2 (31 Patienten)
(2,9-113)

Maximale Sekretion:

Volumen (ml/h) 361+-58,1 (7 Patienten)
(234 -625)

Titrierbare

Säure (mval/l) 113+-8,2 (7 Patienten)
(86 -143)

Gesamtsäure

(mval/l) 47,7+-7,4 (10 Patienten)
(30,5 -100)

Das Auftreten aber auch Verschwinden des Symptoms Diarrhoe soll an der Schilderung des folgenden Krankheitsverlaufes aufgezeigt werden:

Eine 47 Jahre alte Patientin litt seit 12 Jahren unter Schmerzen im Epigastrium. Vor 4 Jahren waren 2 Magengeschwüre entdeckt worden. Der Patientin wurden eine Diät und Antacida verordnet, ohne daß sich jedoch ein rechter therapeutischer Erfolg einstellen wollte. In den letzten 2 Jahren litt die Patientin unter Diarrhoe, die therapeutisch auch nur ungenügend zu beeinflussen war. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt noch nicht am Gastrointestinaltrakt operiert worden. In der Familienanamnese waren keine Disposition oder Manifestation von Magen-Darm-Ulcera bekannt. Vor der Krankenhauseinweisung unterzog sich die Patientin einer psychiatrischen Begutachtung. Die schwere Diarrhoe hielt unvermindert an und die Patientin wurde zusehends exsikiert. Radiologisch ergaben sich ein Magengeschwür und ein großes Duodenalgeschwür. Hypertrophe Magen-Duodenal- und Jejunalfalten mit begleitendem Schleimhautödem lenkten den Verdacht auf ein ZES. Die zusätzlich durchgeführte Ösophagogastrroduodenoskopie ergab ein Ulcus am ösophagogastrischen Übergang, vergrößerte Magenfalten und 2 Ulcera im Bulbus duodeni. Die Magensekretion betrug 200 ml/h, mit einer Nüchternsekretion von 51,0 mEq/h. 3 Tage nach der stationären Aufnahme bot die Patientin plötzlich eine akute Oberbauchsymptomatik. Auf der Thoraxröntgenaufnahme stellte sich freie Luft unter den Zwerchfellhälfen dar, was natürlich den Verdacht auf eine Perforation im Magen-Darmbereich lenkte. Vor der Laparotomie wurden 2800 pg/ml Serumgastrin gemessen. Nach totaler Gastrektomie mit Entfernung eines lokalen Lymphknotens sank der Serumgastrinspiegel auf fast normale Werte: 113 pg/ml. Zehn Tage nach der Operation verstarb die Patientin an zunehmender Ateminsuffizienz.

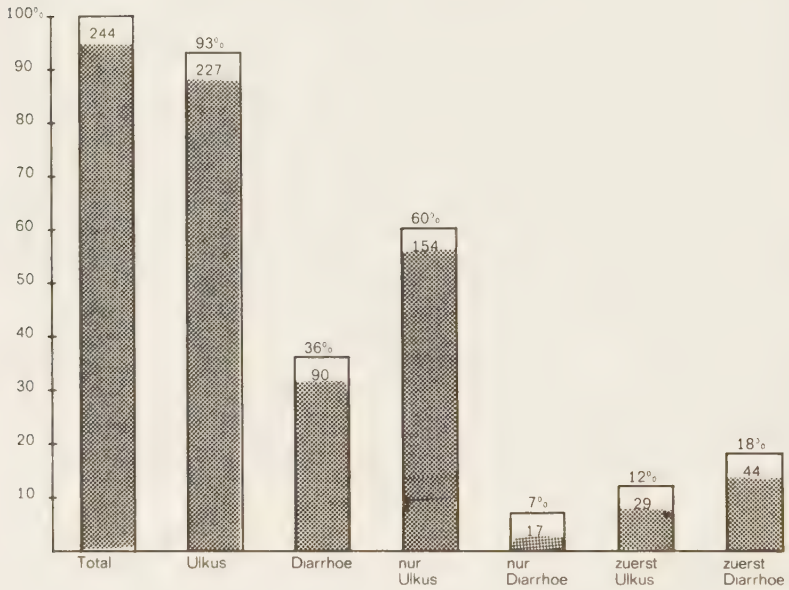
Der Lymphknotentumor ergab lichtmikroskopisch ein nicht- β -Zell Adenom. Der Gastringehalt betrug 166000 pg/mg Gewebe.

Der Gastringehalt im Pankreas betrug 136 pg/mg Gewebe. (Autopsie). Bei der Autopsie fand sich kein Anhalt für weiteres Tumorgewebe.

In diesem Fall hätte wahrscheinlich die alleinige Tumorentfernung zur Heilung, oder zur wahrscheinlichen Heilung genügt. Leider ist ein ZES jedoch nicht allzu häufig so gelagert. Daher wählte der Chirurg die totale Gastrektomie, da die Über-alles Überlebensrate nach totaler Gastrektomie und Tumorentfernung größer ist, als nach alleiniger Tumorentfernung. Auf diese Problematik wird zu einem späteren Zeitpunkt noch eingegangen werden.

Tabelle I (35)

Relative Häufigkeit von Ulzera und Diarrhoe



2.2. Häufigkeit der Diarrhoe

Zur Wichtigkeit des Symptoms der Diarrhoe sei schon an dieser Stelle angemerkt, daß etwa 33% der ZES - Patienten unter diesem Symptom zu leiden haben. Die Diarrhoe kann nach der Entwicklung eines Ulcus manifest werden (12%), oder sogar häufiger vorher (18%). Sie kann auch das alleinige Symptom bleiben (7%). Es ist klar, daß auch diese Diarrhoe durch Entgleisung des Wasser-Elektrolyt- und des Säure-Basenhaushaltes zum Tode führen kann. Siehe Tabelle I (35)

2.3. Zur Magensaftsekretion beim ZES

Folgende Krankheitsgeschichte sei zur Verdeutlichung geschildert: nach FRIESEN S.R. (42)

Ein 47 Jahre alter Mann, bei dem in der Familienanamnese Diabetes mellitus vorkam, litt seit 1954 unter Duodenalgeschwüren. Im Mai 1964 (!) unterzog er sich einer Operation wegen einer Nabelhernie. Dabei wurde ein 2 cm großer Knoten von der vorderen Oberfläche des Pankreas entfernt. Mikroskopisch ergab sich ein Adenocarcinom. Radiologisch fand sich des weiteren ein Duodenalgeschwür. Es wurde eine distale Pankreatektomie, kombiniert mit Milzexstirpation durchgeführt. Histologisch ergab sich kein Anhalt für Malignität. Ein halbes Jahr später hatte der Patient 65 Pfund an Gewicht verloren, sein Ulcus konnte aber medikamentös erfolgreich behandelt werden. Ein Aortogramm und eine Leberszintigraphie ergaben keinen Anhalt für einen malignen Tumor oder für Metastasen. Die Nüchternsekretion des Magens ergab 1700 ml/12h. Eine explorative Relaparotomie ergab ebenfalls keinen Hinweis für malignes Wachstum irgendeiner Art. Unter der medikamentösen Ulcus-therapie nahm der Patient an Gewicht wieder zu. 3 Jahre später verstärkte sich die Ulcussymptomatik erheblich. Auf starke Schmerzen folgten Schwindel und Erbrechen. Die Nüchternsekretion des Magens ergab einen Wert von 1550 ml/12h entsprechend 102 mEq freier HCL/l, außerdem 136 mEq/l nach Histalog-Stimulation.

Der BAO/MAC Quotient betrug dementsprechend 0,75. Röntgenologisch ergab sich eine Faltenhypertrophie im Magen und ein großes postbulbäres Duodenalgeschwür. Die alte Histologie aus dem entfernten oberflächlichen Pankreasknoten ergab jetzt doch ein Inselzell-Ca.

Bei der Operation fand man ein perforiertes Duodenum, gedeckt von der Leberunterfläche. Es wurde eine totale Gastrektomie durchgeführt.

Ein Jahr später befand sich der Patient bei guter Gesundheit.

2.4. Sekretionsraten beim ZES

94% (155 Patienten) der ZES Patienten leiden unter einer Übersekretion des Magens. Wenig, oder sogar keine Übersekretion findet sich bei 4,5% der ZES-Patienten. Bei 1,5% tritt sogar eine Achlorhydrie auf. Letzteres fand sich gehäuft bei Patienten mit schwerer Diarrhoe, so daß es sich hierbei teils eventuell um Übergänge zum Vermer-Morrison-Syndrom gehandelt hat, die es offenbar gibt.

Mit annähernder Sicherheit liegt ein ZES vor, wenn man eine Säuresekretion von 15 mval/h und mehr mißt. Als verdächtig gelten Werte, die 10 mval/h überschreiten. Verdächtig sind ebenfalls Werte, die 5 mval/h am operierten Magen überschreiten. (Bei diesen wie den folgenden Werten herrscht weitgehend Übereinstimmung der Autoren).

66-70% der ZES-Patienten haben eine Sekretionsrate, die 15 und mehr mval/h beträgt. Immerhin liegen also etwa 30% der Fälle unter dieser Grenze.

Weiterhin haben etwa 3% der "normalen" Ulcus-duodeni-Kranken ebenfalls eine Säuresekretionsrate, die bei 15 mEq/h oder darüber liegt. Auch normale Probanden können einmal eine solche Sekretionsrate aufweisen.

Die Sekretionsvolumina bei ZES-Patienten verteilen sich wie folgt:

85%	sezernieren mehr als	1000 ml/12h
50%	sezernieren mehr als	2000 ml/12h
22-25%	sezernieren mehr als	3000 ml/12h
14%	sezernieren mehr als	5000 ml/12h
14%	sezernieren weniger als	1000 ml/12h
5%	sezernieren zwischen	1000ml/12h und 750 ml/12h
6,6%	sezernieren zwischen	750ml/12h und 250 ml/12h

Die Sekretionsraten reichen bis zu 14 l/12h hinauf.

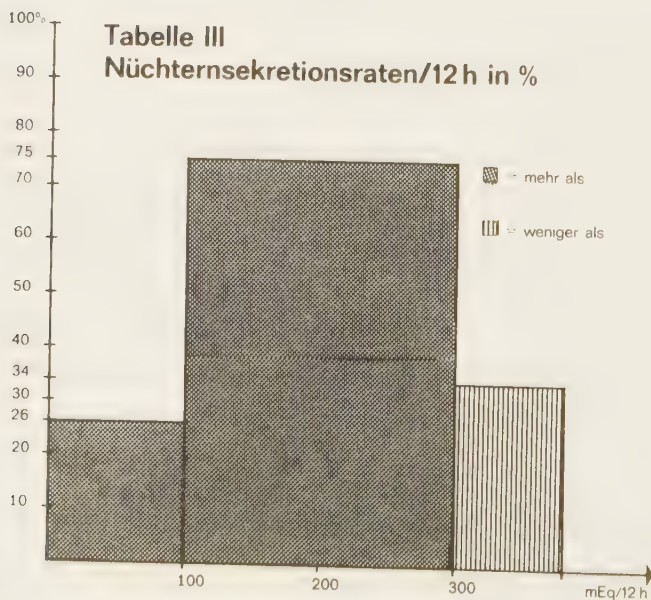
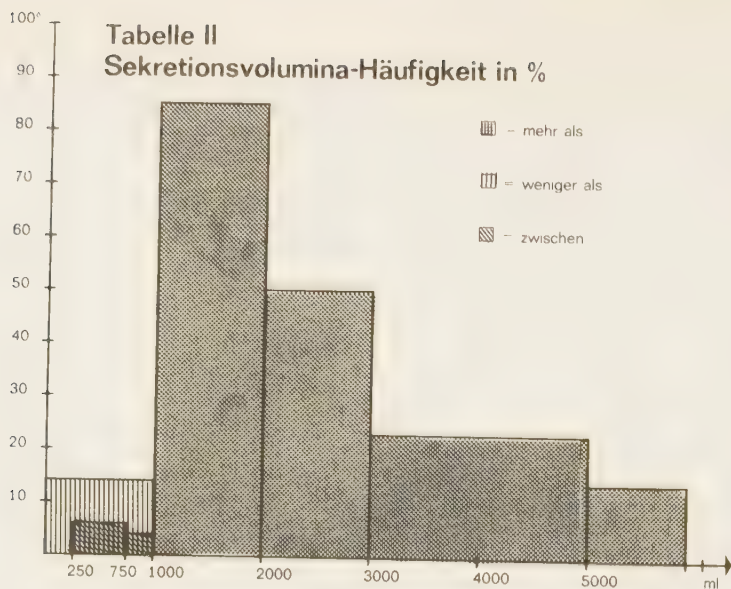
Die Sekretionsraten normaler Probanden betragen 60 - 100 ml/h. Entsprechend ergeben sich hierbei Raten von 18 mval/12h Säure, bzw. 1,4 - 4,2 mval/h.

Werte in mval/h für das ZES lauten:

75%	sezernieren mehr als	100 mEq freie HCL/12h
30-35%	sezernieren mehr als	300 mEq freie HCL/12h
26%	sezernieren weniger als	100 mEq freie HCL/12h

Auch diese Werte kann man wieder in etwa 3% der normalen, oder Ulcus-duodeni Probanden finden. Die entsprechenden Werte /h lauten, siehe oben, wie folgt:

70 - 80% sezernieren mehr als 15 mval HCL/h
20 - 30% sezernieren weniger. Auch diese Werte kann man wieder in etwa 3% der normalen, oder Ulcus-duodeni Probanden finden.



Interessant ist die Angabe, daß es sogar bei 92% der Patienten mit einem mikroskopisch faßbaren Tumor zu einer Säuresekretion von mehr als 100 mval/12h gekommen war. (12 von 13 Patienten). Dagegen überboten diesen Wert (100 mval/12h) nur 38% der Patienten mit mikroskopisch nicht faßbarem Tumor.

Tabellarische Zusammenfassung:

5 mval/l bei operiertem Magen	verdächtig auf ein ZES
10 mval/l bei operiertem Magen	verdächtig auf ein ZES
15 mval/l bei operiertem Magen	annähernd sicher auf ein ZES

Siehe Tabelle II und III

2.5. Verhältnis BAO/MAO beim ZES

Das Verhältnis basale/maximale Säuresekretion beträgt bei normalen Probanden 0,13 bei Frauen, 0,15 bei Männern. Ein Verhältnis von $>0,6$ darf als annähernd sicheres Indiz für ein ZES angesehen werden. Die Angabe für die Größe der Gruppe, die diese Grenze überschreitet, schwankt allerdings beträchtlich. Sie reicht von 20% BAO/MAO $>0,6$ bis zu 80% BAO/MAO $>0,6$ bzw. sogar 80% $>0,75$. Die Realität dürfte lauten, daß etwa 60% der ZES-Patienten eine BAO/MAO-Rate von $>0,6$ haben. Die Schwankungsbreite dürfte zu einem erheblichen Teil durch die große intra-individuelle Streuung zu erklären sein. Daraus ergibt sich zwingend die Forderung, mehrere Sekretionsanalysen bei einem Patienten durchzuführen, will man mit dieser Methodik zu einem einigermaßen sicheren Ergebnis gelangen.

Es bleibt anzumerken, daß auch Normalpersonen einmal, wenn auch selten, eine BAO/MAO- Quote von $>0,6$ aufweisen können. Gleiches gilt für "normale" Ulcus-duodeni Patienten, obschon hier der Quotient in der Regel $<0,35$ beträgt. Auch bei Magen-reserzierten mit verbliebenem Antrumrest kann man ähnliche Sekretionswertkonstellationen finden.

Auf der anderen Seite kam es vor, daß ein Patient einen völlig unauffälligen Quotienten bot, obschon er bereits unter Leber-metastasen litt.

Auch beim ZES ist die Magensekretion oft durch Cimetidin (Tagamet^R) und/oder Pirenzepin (Gastrozepin^R) hemmbar. Dies sollte jedoch kein Ansatz zu einer dauerhaften medikamentösen Therapie darstellen, sondern lediglich eine Möglichkeit, um während der Operation die Magensekretion einzudämmen. Beispielsweise konnte unter Tagamettherapie die Magensekretion von vorher 100 mval/l auf 30 mval/l, unter weiterem Zusatz von Gastrozepin sogar auf 20 mval/l, gesenkt werden. Vor dem Eingreifen einer solchen Maßnahme ist jedoch vorher unbedingt folgendes zu bedenken:

Es kann intra operationem sehr wahrscheinlich werden, daß das ZES von einem solitären Tumor verursacht wird, der gut ex-zidierbar ist. Der Erfolg einer solchen Maßnahme muß in tabula beurteilt werden, indem die Säuresekretionsraten rapide und deutlich fallen müssen. Andernfalls muß noch Tumorgewebe vorhanden sein. Diese Entscheidungshilfe wird durch die Sekretionsblockade verbaut.

Ein weiteres Kriterium für ein ZES ist die Tatsache, daß nach Atropin/Hexamethoniumgabe die Säuresekretion um etwa 80% fällt, während sie bei einem normalen (gesunden) Probanden nur um 50% fällt.

2.6. Serum - Gastrin - Spiegel beim ZES -

Differentialdiagnostische Erwägungen

Zur Verdeutlichung ein Fall von STREMPLE, J.F. (99)

Ein 53 Jahre alter Mann wurde mit rezidivierenden Oberbauchbeschwerden ins Krankenhaus überwiesen. Er hatte bereits 3 Operationen wegen Ulcera und 2 wegen Bauchwandhernien hinter sich. Acht Jahre vor der Einweisung in die Klinik unterzog sich der Patient einer Hemigastrektomie und Gastrojejunostomie wegen Duodenalulcera. Zwei Jahre nach diesem Ereignis litt der Patient unter Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt und schweren Oberbauchschmerzen. Beides wurde medikamentös behandelt, zunächst mit symptomatischem Erfolg. Ein Jahr später wurden eine partielle Gastrektomie und eine Gastroenterostomie wegen eines Anastomosenulcus durchgeführt. Zwei Jahre später wurde der Patient wegen eines blutenden Anastomosenulcus neuerlich in die Klinik überwiesen. Zunächst wurde er medikamentös behandelt, nach 2 Monaten jedoch kam er mit schweren Oberbauchschmerzen, Schwindel, Erbrechen und Blut im Stuhl wieder. Wiederum wurde eine partielle Gastrektomie wegen eines Anastomosenulcus durchgeführt. Drei Jahre später kam der Patient wiederum wegen eines Anastomosenulcus. Es wurden Serumgastrinspiegelmessungen durchgeführt. Der Patient bot 3 verschiedene (zeitlich) Messungen, mit folgenden Werten:

985 pg/ml
1710 pg/ml
1720 pg/ml

Der Wert für normale Probanden beträgt 50 pg/ml. Bei der folgenden Operation fanden sich 3 Magenulcera, teils perforiert. Es wurde eine totale Gastrektomie durchgeführt. Der Primärtumor wurde nicht gefunden, die Leber war frei von Metastasen. Postoperativ ging es dem Patienten endlich gut. Er nahm 6 Mahlzeiten/die zu sich und hielt sein Gewicht.

Der Serumgastrinspiegel bei normalen Probanden und solchen mit einem Ulcus duodeni beträgt zwischen 100 und 150 pg/ml. Beim ZES liegt er um das 3-3000 fache höher!

Andere Angaben sprechen allerdings von einem normalen Serumgastrinspiegel von 200-500 pg/ml. Der Serumgastrinspiegel bei ZES-Kranken schwankte von 100-4000000 pg/ml. Die höchsten Werte wurden bei Patienten mit Lebermetastasen gemessen.

2.7. Veränderungen des Serumgastrinspiegels in Relation zum Serumsekretin- bzw. Serumcalciumspiegel beim ZES

Bei normalen Probanden bewirkt ein Anstieg des Serumsekretins einen Abfall des Serumgastrinspiegels. Bei ZES- Patienten ist dieser negative-feed-back Mechanismus im Sinne eines positiven-feed-back umgekehrt. Beim ZES kommt es also zu einem Anstieg des Serumgastrinspiegels. Desgleichen kommt es bei ZES-Patienten nach Calcium-Infusion zu einem Anstieg des Serumgastrinspiegels.

Beispiel:

Ein Patient hatte einen Nüchterngastrinspiegel von 2456 pg/ml. Nach drei Stunden während der Calcium-Infusion stieg der Spiegel auf 6982 pg/ml. Wichtig ist, daß beim ZES verschiedene Gastrine (pathologische) gebildet werden können. Der Gastrin-RIA kann den Untersucher also durchaus einmal im Stich lassen, da die abnormen Gastrine dann nicht erfaßt werden, so daß man zu dem falschen Schluß kommen kann, daß in einem solchen Fall auch der Sekretin- und der Calcium-Test leider falsch negative Resultate liefern.

Differentialdiagnostisch ist von Bedeutung, daß noch einige andere Krankheiten mit einem erhöhten Serumgastrinspiegel einhergehen. Folgende sind zu erwähnen:

- Chronische Gastritis
- perniziöse Anämie
- Achlorhydrie
- verbliebener Antrumstumpf nach Magenoperation
- Magenausgangsstenose im weitesten Sinne
- peptisches Ulcus mit G-Zellhyperplasie
- exokrine Pankreasinsuffizienz
- einige renal-insuffiziente Fälle
- einige Patienten nach Nierenentfernung

Zur Klärung der richtigen Diagnose gibt es mehrere mehr oder minder einfache Möglichkeiten:

Die Testmahlzeit, bei der nur beim ZES der Gastrinspiegel in unveränderter Höhe bleibt, während er bei den anderen Krankheiten steigt. Weiterhin kommen wieder der Sekretin- und der Calcium-Test in Frage. Beim ZES steigt hierbei, im Gegensatz zu den anderen Krankheiten, der Serumgastrinspiegel. Interessant und wichtig ist, daß bei der G-Zellhyperplasie des Magens der Serumgastrinspiegel nach Sekretininfusion nicht ansteigt, während er es nach Calciuminfusion tut. Hier liegt also eine wichtige dd-Methode zur Bestimmung der G-Zellhyperplasie/"klassisches" ZES. Ob die Methode absolut zuverlässig ist, kann noch nicht gesagt werden. Bei Patienten mit grenzwertigem Nüchternserumgastrin (200-500 pg/ml) sollte man über 3-4h 15 mg/kg Calcium oder eine klinische Einheit / kg Kg

Tabelle IV (94)

Der Effekt von Sekretin und Calcium, die über 45 Minuten als Infusion i. v. gegeben wurden, auf die Serenspiegel von Gastrin und Calcium bei J. S. Wertangaben in % des Basalspiegels

Antwort auf Sekretreingabe in einer Dosis von

3 U/kg/h x — x

1 U/kg/h o — o

0.33 U/kg/h • — •

0.1 U/kg/h Δ — Δ

Die gestrichelte Linie kennzeichnet den korrespondierenden Wert von Calcium in einer Dosis von 4 mg Ca /kg/h

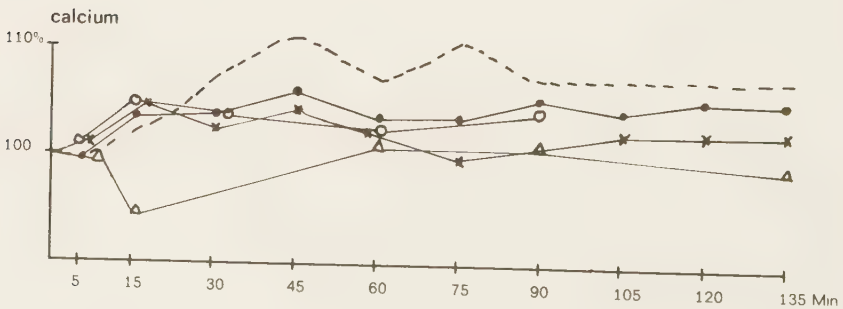
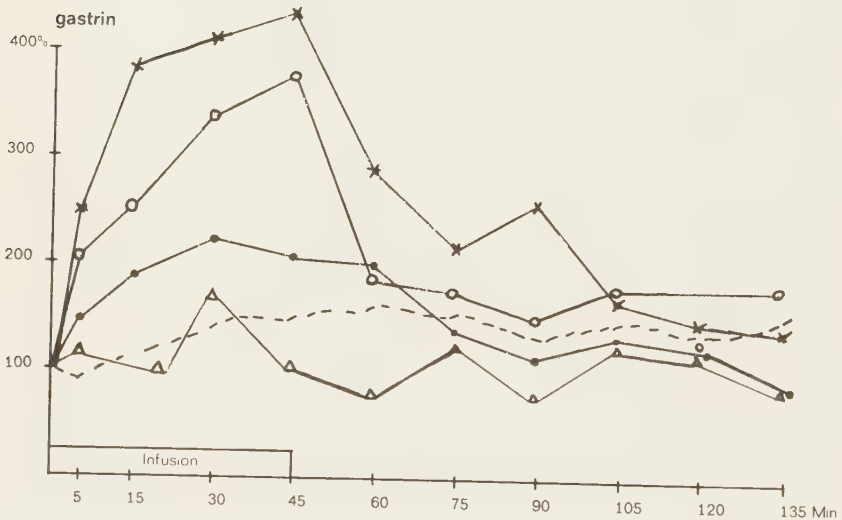
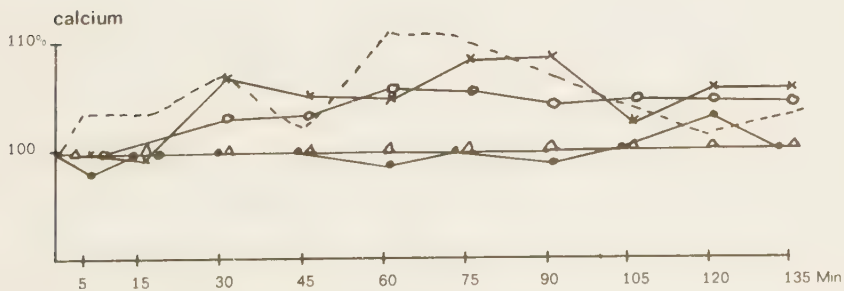
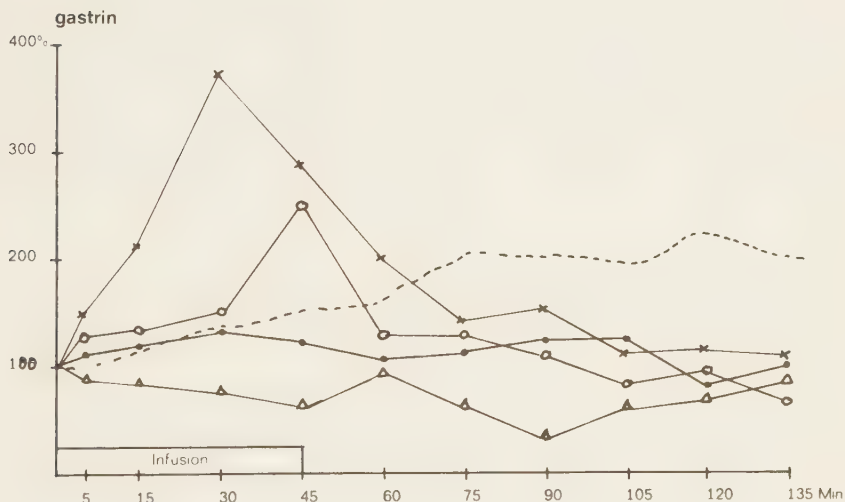


Tabelle V (94)

Der Effekt von Sekretin und Calcium, die über 45 Minuten i. v. gegeben wurden, auf die Serenspiegel von Gastrin und Calcium bei A. A.
Zeichenerklärung siehe Tabelle IV



Jorpes-Sekretin geben. Steigt der Gastrinspiegel auf das 3- fache des Nüchternspiegels, so handelt es sich um ein ZES. Beim "klassischen" ZES steigt der Wert sogar oft um das 10- 11- fache. Im Serum von 10 ZES- Patienten war der Gehalt von Gastrin-34 größer als der von Gastrin-17 (little).

In den Tumoren war die Relation umgekehrt, so daß man auf verschiedene Halbwertszeiten beider Gastrine schloß.

Beim ZES- Patienten erreicht die Säuresekretionsrate nach Calcium-Infusion etwa 75% des Wertes der maximalen Sekretionsrate, oder sogar noch mehr. Bei normalen oder Ulcus duodeni Patienten erreicht sie hingegen nur etwa 33%.

Siehe Tabelle IV und V

2.8. Sekretintest und Calciumtest zur postoperativen Überwachung

Der Sekretintest ist eine der besten Methoden, um sich über den zu erwartenden operativen Erfolg einer durchgeführten chirurgischen Maßnahme zu informieren. Wenn nach Tumorexstirpation, bzw. nach totaler Gastrektomie der Sekretintest positiv bleibt, d.h. nach Sekretingabe das Gastrin ansteigt, so müssen noch Reste funktionellen Tumorgewebes im Körper zurückgeblieben sein. Gleiches gilt selbstverständlich auch für einen positiv bleibenden Calcium-Infusionstest. Doch nicht nur diese beiden Testmethoden sollten unbedingt zur postoperativen, regelmäßigen Kontrolle angewandt werden, sondern kombiniert werden mit der Bestimmung des Nüchterngastrins und der Messung der Magensäuresekretionsraten.

Tabelle 1: (94)

Säuremenge und Serum bei Gastrointestinal-Erkrankungen

Nüchternquote

Typen von Patienten	Anzahl d. Patienten	Säure (mEq/h)	Serum-Gastrin (pg/ml)
---------------------	---------------------	---------------	-----------------------

Normal	32	$2.2 \pm \text{S.E. } 0.4$	$45 \pm \text{S.E. } 11$
Magen Ulcus	22	2.1 ± 0.8	29 ± 19
Duodenal Ulcus	60	5.4 ± 1.0	39 ± 9
Reflux Ösophagitis	39	2.1 ± 0.4	36 ± 10
ZES	3	>15	2293 ± 440

Tabelle 2: (94)

Serumgastrinspiegel

Nüchternquote

Anzahl der Patienten	Säure (mEq/h)	Serum-Gastrin (pg/ml)
----------------------	---------------	-----------------------

87	$0 \leftrightarrow 1.9$	$48 \pm 1.3 \text{ S.E.}$
37	$2.0 \leftrightarrow 3.9$	48 ± 1.9
27	>4.0	52 ± 2.3

Tabelle 3: (94)

Säure und Serumbastrinspiegel

Typen von Patienten	Anzahl d. Patienten	Säure	Serum-Gastrin
		(mEq/h)	(pg/ml)
Normal	32	2.2±0.4	45±11
Post-Op Vagotomy Pyloroplasty	9	2.3±1.1	23±17
Post-Op Billroth I	10	1.0±0.4	36±29
Post-Op Billroth II	25	1.0±0.3	68±19
Anastomosen Ulcera	7	0.7±0.4	54±16
ZES	3	15	2293±440

2.9. Hinweise zur möglichen Entstehung und Unterhaltung des ZES (32)

Weiterhin muß bedacht werden, daß ZES- Tumoren mehrere, verschiedene Hormone produzieren können.

Bei Auffinden eines Tumors im Pankreas findet sich um den Tumor herum oft noch eine Hyperplasie des restlichen Gewebes. Dies ist insofern bemerkenswert, als man bei den sonst bekannten autonomen Tumoren im Endokrinium eine Atrophie des restlichen funktionellen Drüsengewebes findet. Diese Beobachtung kann zur Unterstützung der These vom "gastricfactor" verwandt werden mit der Vorstellung, daß ein "Magenfaktor" bei der Auslösung und/oder Unterhaltung eines ZES entscheidende Bedeutung hat.

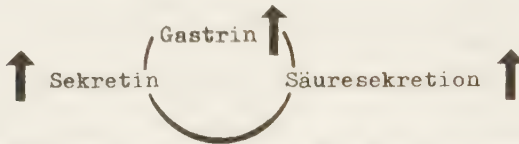
Dies würde einige von FRIESEN (42) beobachtete Tumorregressionen nach erfolgter totaler Gastrektomie erklären (wurde keine Tumorentfernung dabei durchgeführt).

Auf diese Beobachtung wird zu einem späteren Zeitpunkt noch kritisch eingegangen werden. Eine weitere Hypothese geht von einer Achse Hypothalamus-Hypophyse-Magen-Pankreas aus. So soll es zu einem Abfall der Magensekretion nach transauricularer Hypophysektomie kommen.

Auch wird das ZES als Endstadium der "normalen" Ulcus duodeni Krankheit diskutiert.

Beim ZES steigt der Serumgastrinspiegel dosisabhängig von der Sekretengabe. Es korreliert der Logarithmus der Sekretindosis mit dem Gastrinspiegel. (siehe Tabellen VI und VII).

Es gibt beim ZES offenbar folgenden feedback Mechanismus:



Es ist offenbar so, daß beim ZES die Hauptgastrinmenge nicht im Magen, sondern in anderen Quellen gebildet wird. Hierbei spricht es für einen sogenannten "gastric factor", daß der Serumgastrinspiegel nach totaler Gastrektomie sinkt, da andernfalls die Gastrin produzierenden Zellen (Hauptursprung nicht Magen) autonom seien, bzw. bleiben müßten.

(Verselbstständigung der Sekretion).

2.10. Ulcuslokalisation beim ZES

In den Anfangsjahren nach der Entdeckung des ZES wurde oft berichtet, daß die atypische Ulcuslokalisation typisch für das ZES sei. Es ist richtig, daß ein atypisch lokalisiertes Ulcus unbedingt auf ein ZES hinweist, dennoch ist annähernd sicher, daß immerhin 75-80% der Ulcera bei ZES an typischer Stelle lokalisiert sind, also im bulbus duodeni liegen. Die Zahl der atypisch gelegenen Ulcera verteilt sich entsprechend auf etwa 25%. Etwa 14% liegen im distalen Duodenum

5-10% liegen im Jejunum

5-10% liegen im Magen

1-2 % liegen im Oesophagus

Tabelle VI

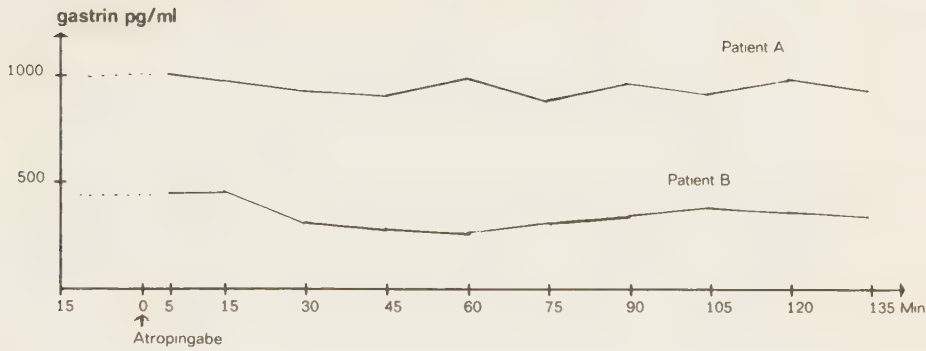
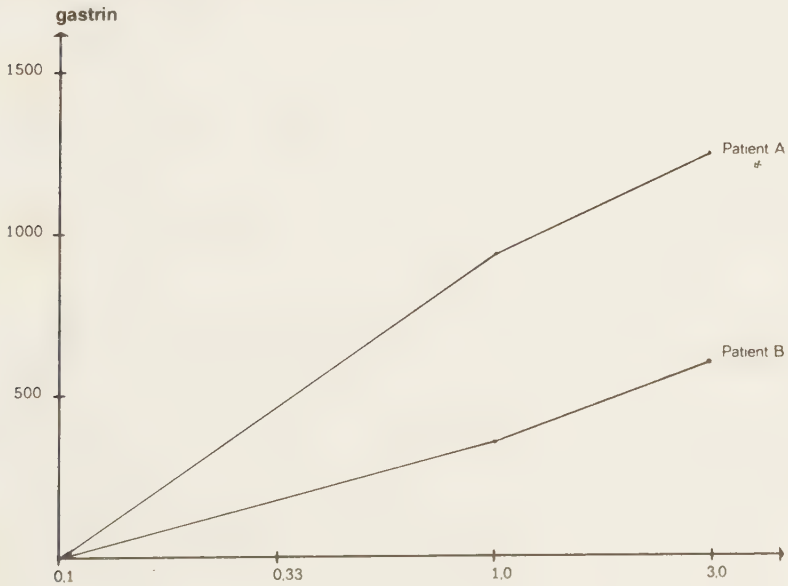


Tabelle VII

Anstiegssumme über basale Sekretion hinaus



10-35% (!) der Ulcera treten multipel auf, davon etwa 50% im Magen. Hiervon leiden etwa 35% an einem oder mehreren zusätzlichen Ulcera im Magen.

Dünndarmulcera jenseits des Treitz'schen Bandes können als pathognomonisch für ein ZES angesehen werden. Die Zahl der Ösophagusulcera beläuft sich unter anderem deswegen auf nur 1-2%, weil durch Gastrin offenbar der Ösophagussphinkterdruck erhöht wird. In 7-10% der ZES-Patienten fehlt ein Ulcus.

2.11. Veränderungen der Magenhistologie beim ZES

Beim ZES hypertrophieren die Magenschleimhautfalten beträchtlich. Parietal- wie auch Belegzellmasse steigen. Die Parietalzellmasse steigt um bis zum 8-fachen des normalen, die Belegzellmasse steigt um bis das 6-fache. Außerdem finden sich beim ZES auch im Antrum Belegzellen, an einer Lokalisation also, wo sie normalerweise nicht vorhanden sind. Zum Vergleich sei angemerkt, daß die Belegzellmasse beim "normalen" Ulcus duodeni nur um bis zum 3-fachen ansteigt. Die Generationszeit der Magenepithelien war im Versuch von normalerweise 72 Stunden im Durchschnitt auf 45 Stunden gesunken.

3. Klinisches Bild

3.1. Geschlechtsverteilung des ZES

Die Angaben zur Geschlechtsverteilung beim ZES reichen vom Verhältnis 1:1 von Männern zu Frauen bis zum Verhältnis 6:3 von Männern zu Frauen.

Die eigene Statistik von in dieser Beziehung ausgewerteten 81 Fällen wies eine Verteilung von 54/27 entsprechend 6/3 männlich zu weiblich aus. Die weitaus größte Zahl aller Autoren spricht von einer Verteilung von 6/4 männlich/weiblich, so daß diese Angabe als durchaus repräsentativ angesehen werden muß.

3.2. Altersverteilung des ZES

Zur Verdeutlichung ein Fall von THOMPSON J.C. (102)

Ein 46 Jahre alter männlicher Patient kam 1968 mit einer schon 5 Jahre währenden Symptomatik von brennenden Oberbauchschmerzen ins Krankenhaus. Außerdem litt er seit 3 Monaten unter intermittierender Diarrhoe, die mit einem Gewichtsverlust von 6 kg einherging (im gleichen Zeitraum).

Röntgenologisch ergaben sich ein Magengeschwür im Pylorus und ein Duodenalgeschwür. Er wurde mit Vorschlägen für eine Ulcusdiät entlassen. Nachdem die Schmerzen und auch die Diarrhoe ständig rezidierten, außerdem ein Gewichtsverlust von 9 kg hinzukam, kam der Patient ein Jahr darauf wieder in die Klinik (1969). Es wurden eine Vagotomie, eine Antrektomie und eine Bill-Operation durchgeführt.

Für 3 Monate war der Patient symptomfrei. Danach begannen zunehmende schwere Schmerzattacken. Bemerkenswerterweise war der Serumgastrinspiegel des Patienten normal. Bis zur Wiedereinweisung 1 Jahr später (1970) wurde der Patient medikamentös behandelt.

Der Patient entwickelte abnorme Leberfunktionsproben und eine Leberbiopsie ergab ein hepatitisähnliches Bild. Deshalb wurde die geplante Operation verschoben. Ein knappes Jahr später (September 1971) wurde der Patient wieder, unter Oberbauchschmerzen leidend, in die Klinik eingewiesen. Außerdem begann er im oberen Gastrointestinaltrakt zu bluten und eine Anämie entwickelte sich. Seine Leberfunktionsproben waren normal. Der Serumgastrinspiegel schwankte zwischen 280 und 550 pg/ml. Einen Monat später (Oktober 1971) wurde eine totale Gastrektomie durchgeführt. 3 1/2 Jahre später (1975) ging es dem Patienten gut, abgesehen von zeitweise auftretenden Dumping-Syndrom ähnlichen Bildern. Er litt nicht mehr unter Diarrhoe. Sein Gewicht betrug zuletzt 70 kg.

Grundsätzlich kann ein ZES in jedem Alter auftreten. Beschrieben ist eine Variationsbreite von 7 bis zu 90 Jahren. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 3.-6. Dekade, wobei offenbar Frauen im Durchschnitt eher erkranken als Männer.

5% der Patienten sind jünger als 15 Jahre.

8% der Patienten sind jünger als 20 Jahre.

66% der Patienten sind jünger als 50 Jahre.

Etwa 50% erkranken während der 4.-5. Dekade. Die eigene Auswertung von 47 Fällen ergab ein mittleres Erkrankungsalter von 41,3 Jahren bei Berücksichtigung sogenannter Ausreißer, womit hierbei Erkrankungsalter von z.B. 7, aber auch z.B. 90 Jahren gemeint sind. Unter Vernachlässigung der "Ausreißer" verschiebt sich das Alter unbedeutend nach oben: Man erhält dann als mittleres Alter 44 Jahre.

Mit diesem Manifestationsaltersgipfel unterscheidet sich das ZES nicht vom Altersgipfel der Duodenalulcera, ausgelöst durch vagale Hypersekretion. Die relativ hohe Zahl junger ZES-Patienten, 5% jünger als 15 Jahre, wirft die Frage auf, ob nicht das ZES in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen mit peptischen Ulcera im Kindesalter, die eine Operation erfordern, die Basis der Erkrankung bildet.

Tabelle IX (33)

Symptome zu Beginn der Erkrankung

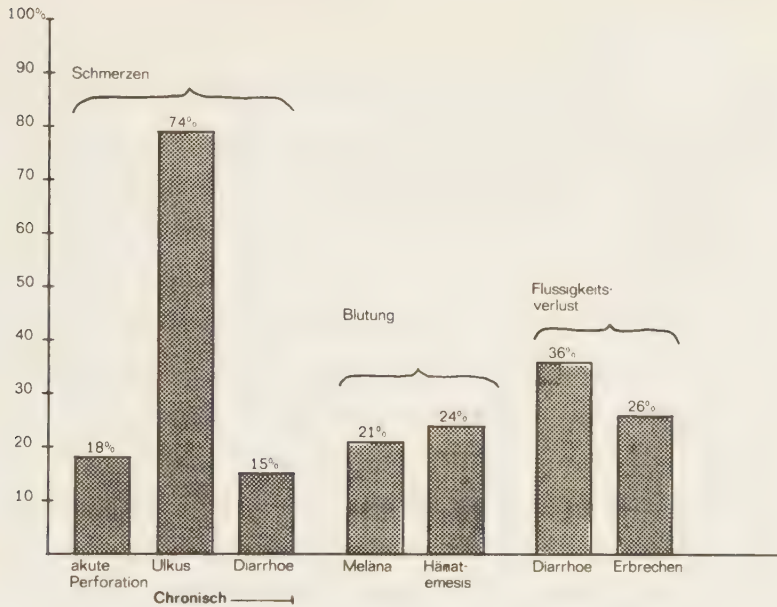
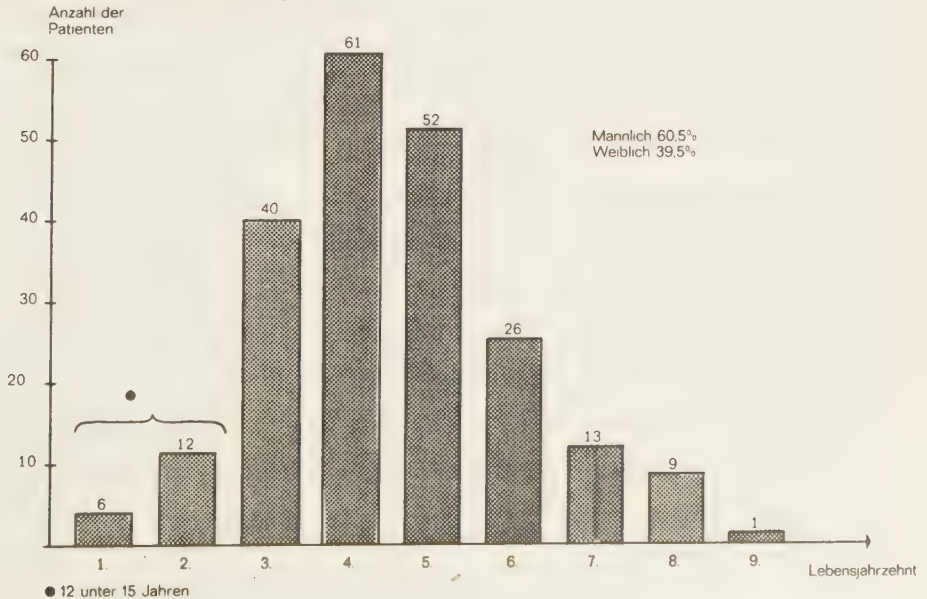


Tabelle VIII (33)

Alter bei Auftreten der ersten Symptome



3.3. Zeitraum der Krankheitsdauer des ZES

Der Zeitraum der Krankheitsdauer bis zur richtigen Diagnosestellung weist eine enorme Variationsbreite auf. Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß das Syndrom erst gute 20 Jahre bekannt ist. Die typischen Ereignisse stellen sich etwa wie folgt dar:

Die Patienten entwickeln die typische Symptomatik eines Magen- oder Duodenalgeschwürs. Es folgt oft eine Phase medikamentöser Therapie, die teils zunächst einen gewissen Erfolg herbeiführt. Oft verbringt der Patient in diesem "gelinderten" Zustand Jahre, unterbrochen durch Ulcusattacken, bis er operiert wird. Zumeist ist die dann folgende Operation jedoch nur eine in diesem Fall nicht ausreichende Magenresektion. Manchmal wird je nach Schwere der Symptomatik auch schon eher eine Magenresektion vorgenommen. Beispielsweise ist dies der Fall bei Hinzukommen von häufigem Erbrechen, Hämatemesis, Melaena, Perforation. Da sich die ZES-Symptomatik oft nicht ausgesprochen fulminant entwickelt, oder gar fortschreitet, ist die Diagnosestellung durch Tatbestand zusätzlich erschwert. Ist eine Magenresektion durchgeführt, dauert es oft einige Monate, durchschnittlich drei, bis der Patient unter einem Rezidiv zu leiden hat. Oft folgt nun eine Phase erneuter medikamentöser Therapie, oder es kommt zu einer neuerlichen Magenteilresektion wegen rezidivierter Ulcera, oder wegen eines Anastomosenulcus. Oft reihen sich über Jahre mehrere Magenresektionen wegen rezidivierender Anastomosenulcera aneinander. Der physische Zustand der Patienten reduziert sich im Laufe der Zeit nicht selten mit Gewichtsverlust.

Auch psychisch werden diese Patienten oft stark in Mitleiden-
schaft gezogen, da sie das Gefühl haben müssen, es könne ihnen
doch nicht richtig geholfen werden. Es vergehen darnach oft
Jahre bis zur Stellung der richtigen Diagnose. Wenn die ZES-
Tumoren auch in der Regel relativ langsam wachsen, so schwin-
den mit zunehmender Krankheitsdauer doch die Chancen, bei einem
chirurgischen Eingriff den Tumor in toto heraus- oder mither-
auszunehmen.

Der Zeitraum bis zur Stellung der richtigen Diagnose schwankt
von einem Monat bis zu 20 Jahren. Etwa 2 1/2 Jahre vergehen
bei ZES- Patienten, die einen Pankreastumor haben.

Bei 80% der ZES-Patienten dauert es länger als 1 Jahr

Bei 25% der ZES-Patienten dauert es länger als 5 Jahre

Bei 8% der ZES-Patienten dauert es länger als 10 Jahre

bis zur Stellung der richtigen Diagnose. bzw. damit verbunden
zur Operation, die nach Diagnosestellung in aller Regel schnell
folgt. 60% der ZES-Patienten werden einer ersten Operation un-
terzogen, ohne daß die richtige Diagnose gestellt worden ist.

Im Schnitt vergehen 8 Monate bis zur ersten Resektion wegen
Ulcus. Im Durchschnitt vergehen 90 Tage bis zur Wiederkehr der
Krankheitssymptomatik, bzw. bis zum Auftreten eines Anastomosen-
ulcus nach der ersten Operation.

Siehe Tabelle X

Tabelle X (33)

Dauer der Symptome bis zur ersten Behandlung

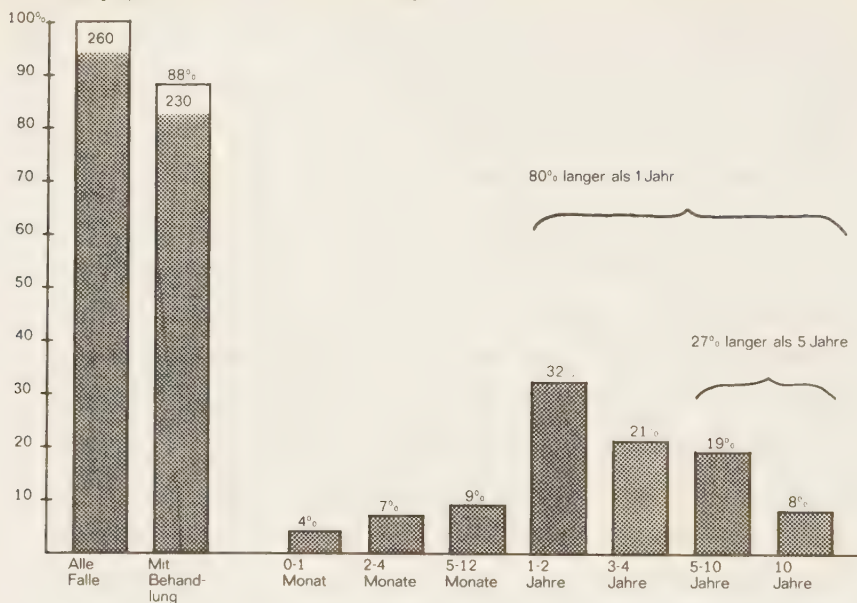
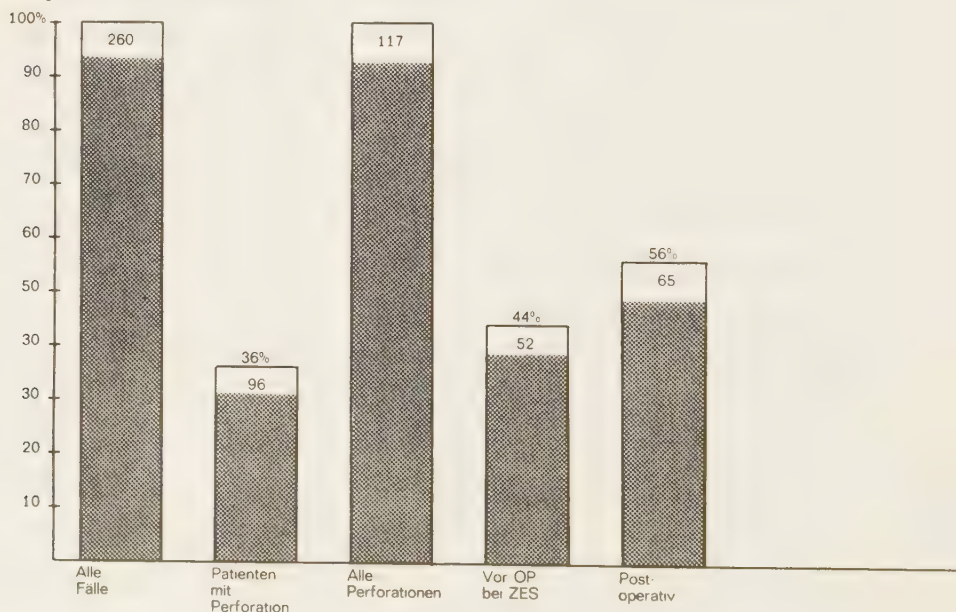


Tabelle XI (35)

Häufigkeit der freien Perforation



3.4. Häufigkeit und Bedeutung der Diarrhoe beim ZES

30-40% der ZES- Patienten, gemittelt 36%, leiden unter einer Diarrhoe. Ulcera und Diarrhoe entwickeln etwa 30% der Patienten. Bei 50% der Patienten mit Diarrhoe beträgt diese mehr als 6 Liter/die. Etwa die Hälfte der Patienten mit Diarrhoe setzt weniger als 6 Stühle/die ab. Andererseits leidet ein Großteil der ZES- Kranken mit Diarrhoe unter Stuhldrang von 8-10 mal/die. In 40% läßt sich die Diarrhoe durch Absaugen des Magensaftes zum Halten bringen.

In etwa 10% (7-18%) ist die Diarrhoe Initialsymptom. ein Ulcus oder mehrere gesellen sich erst später hinzu.

In immerhin 7% der ZES- Fälle bleibt die Diarrhoe gar das einzige Symptom. Aus all dem oben gesagten ergibt sich, daß eine unklare Diarrhoe auch den Verdacht auf ein ZES lenken sollte. Die Diarrhoe kann selbstverständlich immer mit einer Steatorrhoe verbunden sein, da die Diarrhoe, wie schon erwähnt, mit ziemlicher Sicherheit zumindest bei einem großen Teil der Patienten durch Absaugen des Magensaftes gestoppt werden.

Nach totaler Gastrektomie schwindet die Diarrhoe ebenso, wie nach, wenn möglich, totaler Tumorentfernung. So enthielt auch der Tumor eines ZES- Patienten, der keine Ulcera hatte, aber an den Folgen einer fulminanten Diarrhoe starb, "nur" Substanzen, die die Magensekretion anregen. Die röntgenologischen Befunde und das klinische Bild der Diarrhoe wurden bei Hunden reproduziert, die große Mengen von Säure in ihre Mägen verabreicht bekamen.

3.5. Häufigkeit und Bedeutung der Perforation im Gastrointestinaltrakt beim ZES

In etwa 20% der ZES- Fälle kommt es zur Perforation des. oder der Ulcera. Im Durchschnitt überlebten diese Komplikationen nur etwa 50% der Patienten. Dies zeugt einmal mehr deutlich von der Tatsache, daß das Leben der ZES- Kranken zunächst und unmittelbar von der Ulcusdiathese gefährdet wird.

Siehe Tabelle XI

Zur Verdeutlichung eine Fallbeschreibung von OFSTAD (76)

Eine 43 Jahre alte Frau litt seit 5 Jahren unter schweren dyspeptischen Beschwerden. Sie wurde konservativ behandelt, bis röntgenologisch ein Duodenalulcus dargestellt wurde. Einige Monate später litt sie unter schwerer Hämatemesis und Melaena. Eine partielle Gastrektomie wurde durchgeführt. Etwa 50% des Magens wurden entfernt. Präoperativ war wegen der Notsituation auf eine Sekretionsanalyse verzichtet worden. Schon eine Woche nach der operativen Maßnahme klagte die Patientin über heftige Schmerzen im Epigastrium. Wiederholte Röntgenaufnahmen zeigten große peptische Geschwüre sowohl in der zu- wie in der abführenden Jejunalschlinge. (Operation Moynihan 2). MAO nach Pentagastrin ergab 11 mEq/h. Weitere 25% des Magens wurden entfernt und eine neue Anastomose geschaffen. Die Ulcera waren bis zur vorderen Bauchwand, bis zur Unterfläche der Leber und bis zum Colon transversum penetriert. Bei der Operation wurde eine sorgfältige Palpation des Pankreas durchgeführt, und der Rest des Abdomens nach Tumoren abgesucht und abpalpiert. Es konnte nichts Verdächtiges gefunden werden. Vier Wochen später traten neuerlich peptische Geschwüre auf. Zu dieser Zeit ergab die BAO 4 und die MAO 6,4 mEq/h. Dies ergibt einen Quotienten von 0,62. Trotz des negativen intraabdominellen Palpationsbefundes wurde nun die Diagnose "ZES" gestellt und eine totale Gastrektomie durchgeführt. Während dieser operativen Maßnahme wurde eine Biopsie aus dem Pankreasschwanz entnommen, wobei die Histologie eine Hyperplasie der Inselzellen ergab. Die Patientin gehörte also zu der selteneren Gruppe der ZES- Kranken ohne solide Tumoren. Nach der Entfernung des Zielorgans war die Patientin symptomfrei.

Tabelle X (33)

Dauer der Symptome bis zur ersten Behandlung

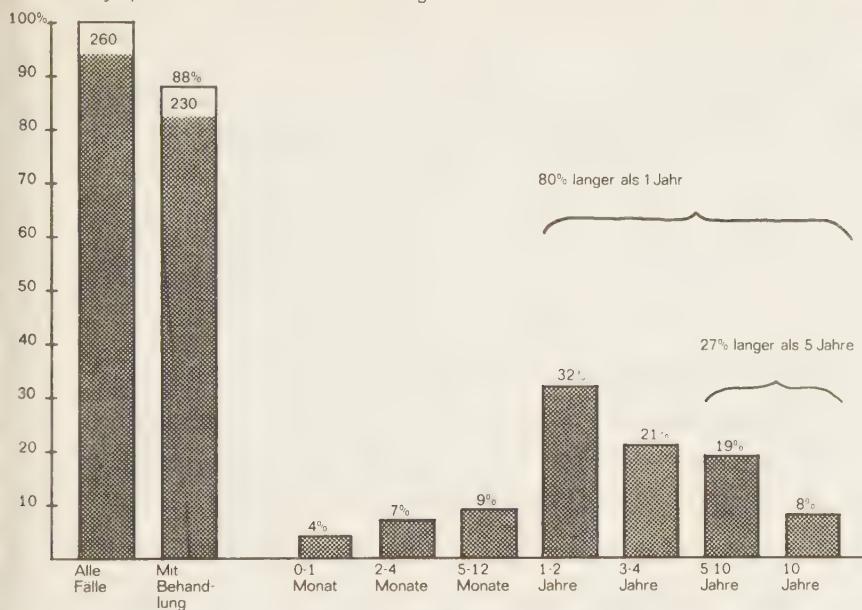
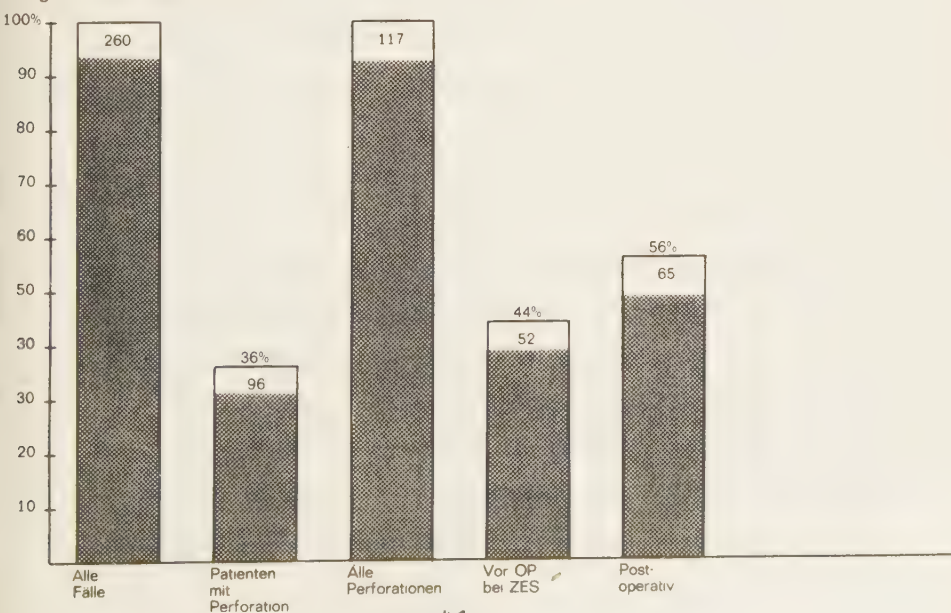


Tabelle XI (35)

Häufigkeit der freien Perforation



3.6. Häufigkeit, Bedeutung und Verlauf des Symptoms

"Erbrechen" beim ZES

Etwa 25% der ZES-Kranken leiden unter Erbrechen. Es ist also kein obligates Symptom des ZES. Die Attacken des Erbrechens treten oft, wenn überhaupt, nicht gleich zu Beginn der Erkrankung in Erscheinung. Sie können erst auftreten, wenn das ZES schon Jahre besteht, können aber auch andererseits schon nach relativ kurzer Erkrankungsdauer gesehen werden. Leidet ein Patient unter einem ZES, welches mit der Symptomatik des Erbrechens vergesellschaftet ist, so muß es, bei einmal angenommenem jahrelangen Verlauf, keinesfalls zu einer dramatischen schnellen Steigerung der Symptomatik kommen. Vielmehr ist es oft so, daß eine schleichende, dem gesamten Krankheitsverlauf angepaßte Steigerung der Symptomatik zu verzeichnen ist. Nach jahrelangem Verlauf resultiert dann letztendlich auch durch langsame Steigerung ein desolater Zustand.

Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, daß es auch zu einer recht schnellen, dramatischen Steigerung der Erbrechenssymptomatik kommen kann.

Auch kann die Symptomatik plötzlich und heftig erstmals irgendwann während des Krankheitsverlaufes auftreten. Auch die Frequenz des Erbrechens kann die größtmögliche Variationsbreite aufweisen. Demnach kann auch hieraus kein sicherer Hinweis auf ein ZES gezogen werden. Das Erbrechen bleibt also Begleitsymptom der Erkrankung, wenngleich auch keinesfalls ein vernachlässigbares, denn selbstverständlich kann auch und gerade hier das Erbrechen die üblichen bei dieser Symptomatik bedrohlichen Folgen zeitigen, als da z.B. die Entgleisung des Elektrolytstoffwechsels

wären. Zeitpunkt, Frequenz, Charakter im weitesten Sinne des Erbrechens allein können also keinen direkten Hinweis auf ein ZES geben, wenngleich das Symptom "Erbrechen" als Teilsymptom (25% der ZES- Fälle) nicht vergessen werden darf.

3.7. Häufigkeit und Bedeutung der Hämatemesis beim ZES

In etwa 20% der ZES- Fälle kommt es zu Erbrechen mit Blutbeimengung, der Hämatemesis. Die über das einfache Erbrechen beschriebenen Fakten gelten im übertragenen Sinne selbstverständlich auch für die Hämatemesis, die ja nur eine Variante des einfachen Erbrechens darstellt, wenn auch eine höhere, somit bedrohlichere Stufe. Zu den Gefahren des einfachen Erbrechens, die selbstverständlich erhalten bleiben, gesellen sich im Falle der Hämatemesis die des chronischen, eventuell sogar einmal die des akuten oder subakuten Blutverlustes.

3.8. Häufigkeit und Bedeutung der Melaena beim ZES

Entsprechend dem Prozentsatz der am ZES beteiligten Hämatemesis, muß es in mindestens dem gleichen Prozentsatz zum Symptom der Melaena kommen. Dies ist in nur einer unwesentlich höheren Rate der Fall: Der Anteil des Symptoms "Melaena" beim ZES beträgt 20-22%. Sinngemäß gilt auch für das Auftreten der Melaena das gleiche wie für das Symptom "Erbrechen" und das Symptom "Hämatemesis". Die Melaena kann demnach

auch schleichend auftreten. Sie kann nach einer gewissen Krankheitsdauer selbstverständlich zunächst wieder schwinden, kann aber auch relativ plötzlich wieder einsetzen.

Mit der Schnelligkeit des Eintritts ist noch nichts über die Menge der Melaena gesagt. Die Menge des Blutverlustes kann selbstverständlich auch beträchtlich schwanken. Es kann eine langsame, nicht unbedingt kontinuierliche Steigerung erfolgen, es kann aber auch zu einem recht plötzlich einsetzenden, relativ großen Blutverlust in den Darm kommen, der dann oft längere Zeit anhält, oder sogar gar nicht mehr zum Halten zu bringen ist. Dies kann sich selbstverständlich auch bei langsam einsetzendem Blutverlust ereignen.

Zeitpunkt, Frequenz, Schnelligkeit und Heftigkeit, Charakter im weitesten Sinne, diese Eigenschaften allein können also keinen direkten untrüglichen Hinweis auf ein ZES geben. Zum anderen darf das Symptom "Melaena" als eventuell vorhandenes Teilsymptom des ZES nicht vergessen werden, da es immerhin in 20-22% der ZES- Fälle auftritt.

3.9. Häufigkeit, Bedeutung und Art der Schmerzen beim ZES

85-95% der ZES- Kranken leiden unter Schmerzen. Dabei sollen 94% der chronisch Kranken und nur 18% der fulminant Erkrankten unter Schmerzen leiden. In immerhin 70% der ZES- Fälle beginnt die Krankheit mit dem Symptom "Schmerz".

Der Schmerz ist in aller Regel ein sogenannter "Ulcusschmerz", also normalerweise kein Schmerz, der von dem Primärgeschehen

des ZES herrührt, sondern von dessen sekundär hervorgerufenen Erscheinungen. So beginnt das ZES oft mit dem "normalen" Erscheinungsbild einer Standard-Ulcus-duodeni Erkrankung. Der Schmerz beginnt selten ganz plötzlich. Er steigert sich meist im Verlauf von 10-15 Minuten oder noch langsamer bis zu seiner größten Intensität. Das Nachlassen des Schmerzes erfolgt ebenfalls in einem relativ gedehnten Zeitintervall, erfolgt also normalerweise genau wie der Anstieg der Schmerzintensität nicht plötzlich. Die Schmerzintensität kann von leicht bis extrem heftig schwanken. Nahrungsaufnahme und/oder die Einnahme von Antacida können Schmerzen oft zunächst lindern, sind aber gerade beim ZES keine Garantie für unbedingte Schmerzlinderung, da die vor allem in späteren Stadien oft vorherrschenden, excessiven Säuremengen bisweilen schlecht zu "binden" sind. Dauer- und Rückenschmerzen müssen auch hier wieder den Verdacht auf Perforation des oder der Ulcera lenken. In schon fortgeschrittenen Stadien gesellen sich die vielfältigen, durch Metastasen und/oder Verwachsungen hervorruhbaren Schmerzmöglichkeiten hinzu, so daß ein komplexes Schmerz- und Symptombild entstehen kann.

3.10. Häufigkeit von Ulcera im Gastrointestinaltrakt beim ZES

Über 90%, etwa 93% der ZES-Kranken leiden unter einem oder mehreren Ulcera. Etwa 9% der ZES-Kranken entwickeln keine Ulcera. Bei etwa 60% der Patienten mit Ulcera ist die Ulcus-

manifestation ein Initialsymptom, sogar das alleinige, abgesehen von den Schmerzen, die ein solches Ulcus verursachen. In etwa 30% kommt es gleich zu Beginn der Erkrankung zum Auftreten von Ulcuskrankheit und Diarrhoe. Über die Ulcuslokalisation ist weiter oben schon gesprochen worden. Es sei noch angemerkt, daß in 2% der Patienten mit Ulcera duodeni ein ZES als Ursache zu verzeichnen ist.

3.11. Der Serum-Kalium-Spiegel beim ZES

Der Serumkaliumspiegel sinkt in etwa 50% der ZES-Patienten, die eine Diarrhoe entwickeln auf unter 2,0 mval/l. Unter 1,9 mval/l sinkt der Serumkaliumspiegel in etwa 3% der Fälle. (8 von 260). Man muß also mit einem Kaliumverlust von etwa 350 mval/die rechnen. Dies ist selbstverständlich nur als grober Annäherungswert zu verstehen. Natürlich muß auch hier das Kalium individuell berechnet substituiert werden. Die extrem niedrigen Serumkaliumspiegel wie sie beispielsweise beim Vermer-Morrison-Syndrom vorkommen, dort beträgt das Serumkalium nicht selten etwa 1 mval/l, werden in der Regel also nicht erreicht.

3.12. Die Bedeutung der Familien-Anamnese beim ZES

Bekannt ist, daß das MEA-Syndrom sich autosomal dominant vererbt. Vielfach wird heute das ZES als ein Teil des MEA-Syndroms angesehen. Sowohl beim ZES, als aber auch beim MEA existieren aber viele spontane Neumutationen.

Gemittelt über alle Altersgruppen verhält sich das ZES bezüglich einer positiven Familienanamnese ähnlich der Standard-Ulcus duodeni Krankheit. In etwa 8% ist bei ZES-Kranken die Familienanamnese bezüglich der Entstehung von Ulcera positiv.

In etwa 3% ist sie positiv bezüglich des Vermer-Syndroms.

In etwa 5% ist sie positiv bezüglich des ZES.

Diese Werten gelten, wie oben schon geschrieben, gemittelt über alle Altersgruppen. Aufgeschlüsselt nach dem Alter lautet es für das ZES jedoch wie folgt: Verwandte von ZES-Kranken sind in etwa 0% (null) bis zu ihrem zehnten Lebensjahr von einem ZES, oder weiter gefaßt, von einem MEA befallen. In der 5.-6. Dekade jedoch leiden bereits 50% unter einem MEA (I). Dieses kann oft symptomatisch bleiben.

3.13. Häufigkeit und Bedeutung der Multiplen Endokrinen

Adenome (MEA) beim ZES

Bei 30 bis über 50% der ZES-Kranken sollen sich noch zusätzliche andere Endokrinopathien finden. Hierbei wird die "Ver-mischung" des ZES mit dem MEA sehr deutlich, so daß man das ZES vielleicht bald nur noch als Subgruppe des MEA betrachtet. Folgende Drüsen können im Rahmen eines ZES/MEA befallen sein, absteigende Häufigkeit:

Parathyreoidea,

Hypophyse,

Nebenniere,

Thyreoidea.

Außerdem kann im Rahmen eines ZES/MEA die Sekretion, oder allgemeiner ausgedrückt, der Stoffwechsel folgender Hormone gestört sein:

Glucagon,
Insulin (Diabetes mellitus),
Katecholamine,
Serotonin,
Prostaglandine.

Desweiteren waren in Begleitung eines ZES/MEA folgende Erkrankungen zu registrieren:

Carcinoide (bronchial, intestinal),
multiple Lipome,
Thymome,
Schwannome,
Magenpolypen.

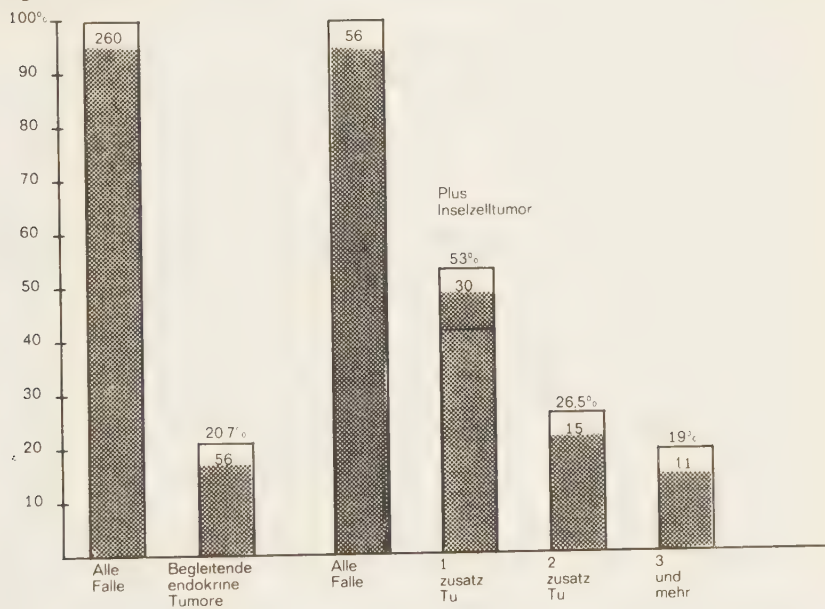
Es ist nicht geklärt, ob der Hyperparathyreoidismus eventuell wenigstens zum Teil durch eine metabolische Alkalose ausgelöst wird.

In 20, wahrscheinlich sogar 50%, haben ZES-Patienten einen Hyperparathyreoidismus, der allerdings nicht selten sich nur subklinisch manifestiert.

Nach BALLARD (1) ist sogar in 65% (55 von 85 Fällen) ein Befall der Hypophyse zu registrieren. Davon hatten 42% ein chromophobes Adenom, 27% ein eosinophiles Adenom mit Entwicklung einer Akromegalie. Es sei daran erinnert, daß im Schnitt sonst nur in 10-14% der Hypophyseerkrankungen eosinophile, dagegen aber in 85% chromophobe Adenome vorkommen.

Tabelle XII (35)

Begleitende endokrine Tumore



Viele dieser, allgemein ausgedrückt, Endokrinopathien werden allerdings erst bei der Autopsie entdeckt.

In 53% der ZES-Patienten mit zusätzlichen Endokrinopathien ist der weitere Befall einer Drüse;

In 26% der weitere Befall zweier Drüsen;

In 19% der weitere Befall dreier oder mehrerer Drüsen zu finden.

Siehe Tabelle XII

Der scheinbare Befall mehrerer Drüsen kann aber auch dadurch vorgetäuscht werden, daß eine vorhandene Geschwulst mehrere Hormone bildet. Weiterhin kann sich der Befall mehrerer Drüsen zeitlich hintereinander reihen, sodaß eine multiple Endokrinopathie demnach synchon oder auch metachron verlaufen kann.

Die nötige Konsequenz kann einmal mehr nur "Langzeitbeobachtung" (long term follow up) heißen.

In der größten Zahl der Fälle werden beim ZES/MEA-Komplex Peptidhormone, z.B. ACTH, MSH, HGH, seltener Glycoproteinhormone, z.B. FSH, LH, TSH sezerniert.

Auch wurde ein Fall beschrieben, bei dem das Gastrinom in der Nebenschilddrüse zu finden war. Als Therapie war in diesem Fall die Exzision des Tumors ausreichend. Zur verdeutlichung, wie weit ein ZES/MEA gehen kann, sei folgendes erwähnt:

Bei einer 88 jährigen Patientin fand sich:

Ein Mikroadenom einer Pankreasinsel,
ein Mikroadenom in der Parathyreodea,
eine adenomatöse Hyperplasie der Nebennierenrinde,

ein follikuläres Carcinom der Thyreoidea,
ein Ovarialfibrom.

3.14. Charakteristische röntgenologische Befunde beim ZES

Im Röntgenbild sind die vergrößerten Magenfaltten zu erkennen, die ein Ödem anzeigen, aber auch eine Vermehrung der Parietalzellmasse um bis zum 6-fachen der Norm. Als Differentialdiagnose sei hier nur kurz der Morbus Ménétrier und das Lymphosarkom erwähnt. Weiterhin findet sich ebenfalls eine Hypertrophie der Duodenal- und Jejunal Schleimhaut, die wiederum einem Ödem und einer Hyperplasie der Brunner'schen Drüsen entsprechen. Der Flüssigkeitsgehalt des Gastrointestinaltraktes ist erhöht, so daß eine Dilation des Magen-Darm-Traktes zusätzlich zum Ödem gesehen werden muß. Weiterhin fällt eine Irregularität der Duodenal- und Jejunalmucosa auf, insbesondere bei Patienten, die eine Sekretionsrate von mehr als 150 mEq/12h haben. Magen und Duodenum weisen wenig Peristaltik auf, im Gegensatz zum Jejunum, welches sich hypermotil zeigt und demzufolge eine schnelle Passagezeit aufweist. Ulcera jenseits des Treitz'schen Bandes gelten als pathognomonisch für ein ZES. Das Coeliacogramm ist nur in etwa 60% der ZES-Fälle positiv. Ein falsch negatives Ergebnis ist leicht möglich. Bisweilen findet sich röntgenologisch eine Vergrößerung der sella turcica.

Das Pankreasszintigramm ist höchstens bei Tumoren, deren Durchmesser größer als 2-3 cm ist, positiv.

3.15. Sonstige, wichtige, allgemeine Hinweise zum ZES

Als Differentialdiagnose beim ZES kommen in Frage:

Pylorusstenose,
proximaler Antrumrest nach Magenresektion,
distaler Antrumrest nach Magenresektion (am Duodenum),
Blindsack mit Antrumrest nach Magenresektion,
inkomplette Vagotomie,
chronische Pankreatitis,
perniziöse Anämie,
Aspirinmedikation o.ä.,
Histaminmedikation,
Steroidmedikation,
Stress.

Anders herum kann man fragen, welche Patienten unter anderem besonders verdächtig hinsichtlich eines ZES sind, abgesehen von (schon recht eindeutigen) Hinweisen, wie weiter oben ausgeführt.

Patienten mit:

Jungem Alter und komplikationsreicher, lang dauernder Ulcus-krankheit mit hohen Säurewerten

Patienten mit:

Magen-Darm-Ulcera nach Standardulcus-Operation, es kommt in diesen Fällen frühzeitig zu einem Ulcus rezidiv

Patienten mit:

Radiologischen Zeichen der Hypermotilität im Gastrointestinaltrakt und Faltenhypertrophie des Magens

Patienten mit:

Ungeklärter Diarrhoe

Patienten mit:

Anderen Endokrinopathien

Patienten mit:

Ulcuskrankheit und Metastasen und gewöhnlichen Tumoren

Patienten mit:

Anastomosenuleus

Patienten mit:

Primären Jejunalulcus

Patienten mit:

Chronischem Ulcus duodeni

Patienten mit:

Unklaren radiologischen Befunden im Verdauungstrakt

Patienten mit:

Erhöhten Säuresekretionswerten

Patienten mit:

Ulcusperforation

Es sei aber noch einmal erwähnt, daß weniger als 1% der Ulcus-kranken ein ZES haben. An weiteren Besonderheiten sei erwähnt, daß ein ZES-Tumor auch außer Gastrin einmal MSH, ACTH, oder Insulin produzieren kann, wohl gemerkt, ein Tumor.

Auch kann eine Begleitpankreatitis bestehen. Ebenfalls kommen

Flush-Attacken bei normalem Serotonin- und Hydroxyindolessigsäurespiegel vor.

Es existieren verschiedene Theorien zur Entstehung des ZES. Eine Theorie stützt sich auf den gemeinsamen Ursprung der endokrinen sezernierenden Zellen, als da sind: Hypophyse, Parathyreoidea, Thyreoidea, endokrines Pankreas, G-Zellen im Magenantrum, hormonaktive Zellen im Duodenum. Diese Zellen werden, wie schon ausgeführt, unter dem Schlagwort "APUD-Zellen" zusammengefaßt (amine precursor uptake decarboxylation).

Diese Theorie wäre eine Hilfe bei der Erklärung der Beobachtung der Verflechtung ZES/MEA. Eine andere Theorie geht von der Manifestation eines genetischen Defektes, autosomal dominant mit variabler Expressivität aus, was zum MEA führen soll. Eine weitere Theorie vom "gastric-factor", hierbei wird die treibende Kraft für die Entwicklung und Unterhaltung eines ZES im Magen gesucht.

Offenbar gibt es auch ein ZES, welches von den G-Zellen des Magens ausgeht, d.h. ohne Pankreasbefall ist.

Die zumindest oft kurzfristig vorhandenen therapeutischen Erfolge nach totaler Gastrektomie in der Behandlung eines ZES und die sogar ein paarmal beobachteten Tumorregressionen nach totaler Gastrektomie gaben Hinweise zur Entstehung der oben genannten Theorie. Auf die Problematik wird noch zu einem späteren Zeitpunkt eingegangen werden.

Eine weitere Theorie spricht von der Hypothalamus-Hypophysen-Magen- und Pankreas Achse als auslösendes Moment. Hinweise hierzu waren die therapeutischen Erfolge nach Hypophysektomie. Eine als letzte erwähnte Theorie geht von der Manifestation des ZES als Endstadium einer vorher Standard-Ulcus-duodeni Erkrankung aus.

Beispiel einer Liste für Untersuchungsmethoden zum "ZES-Screening" nach FRIESEN, S.R. (46)

Serum-Calcium Messung,

Serum-Phosphor Messung,

Röntgenaufnahmen von Nieren und Knochen,

PTH-Assay,

Röntgenaufnahme der sella turcica,

Plasma HGH Messung,

Messung der 17-Ketosteroide im 24-Stundensammelurin,

Dexamethasonsuppressionstest,

Plasma-Thyroxin Messung bzw. T_3/T_4 - Messung,

Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Urin,

VMA-Messung,

eventuell noch FSH-Messung im Urin und im Plasma,

eventuell nach Glucagon Provokationstest und Glucagon Assay.

4. Zum Problem der Therapie des ZES

4.1. Beispiele.

Meinung verschiedener Autoren.

Eigene Stellungnahme.

In der Originalarbeit von 1955 (113) beschrieben ZOLLINGER und ELLISON mehrere Fälle. In einem Fall wurde als therapeutische Maßnahme nur Tumorgewebe entfernt und eine Gastroenterostomie angelegt als Ulcusbypass. Invasives Tumorstadium im verbliebenen Pankreasgewebe wurde weiter vermutet. Die Beschwerden verringerten sich für den Zeitraum von 3 Jahren erheblich, doch dann verstarb der Patient relativ plötzlich mit der Symptomatik einer Hämatemesis. Die Autopsie ergab das Rezidiv eines Inselzellcarcinoms mit generalisierter Metastasierung. Außerdem fand sich ein chronisches Duodenalulcus und ein Jejunalinfarkt. Es konnte durch palliative Maßnahme Besserung für immerhin 3 Jahre erreicht werden, doch lief mit dieser zeitlichen Verzögerung der Fall so ab wie ein unbehandelter, der Patient verstarb mit den massiven Komplikationen der Ulcuskrankheit bei generalisierter Metastasierung.

Ein anderer Patient wurde mit einer Pankretikoduodenektomie als therapeutische Maßnahme behandelt. Er starb schon nach 27 Tagen an den Folgen eines perforierten Magenulcus. Bei der Autopsie wurden 2 kleine Inselzelladenome gefunden. Dieses letzte Beispiel zeigt außer den Folgen einer nicht ausreichenden Therapie, nämlich (unter Umständen promptes) Rezidiv,

wodurch dann in aller Regel der Tod an Ulcuskomplikationen eintritt. Es besteht die Schwierigkeit, einen Tumor bzw. ein befallenes Pankreas ausreichend radikal zu entfernen. Die beiden kleinen Adenome hätten mit ziemlicher Sicherheit gar nicht gesehen werden können oder waren zu dem Zeitpunkt vielleicht gar nur Mikroadenome.

4.2. Zur weiteren Diskussion ein Beitrag von:

CLARKE, A.M. und GLEN, A.J. (20)

Eine 43 Jahre alte Frau litt seit 6 Jahren unter periodischen dyspeptischen Beschwerden und Schmerzen, die bisweilen in den Rücken ausstrahlten. Postprandial und nach Alkaligabe verringerten sich die Beschwerden. Perioden mit wäßriger Diarrhoe und Erbrechen folgten. Schließlich kam es zu einer Ulcusperforation mit Hämatemesis und Melaena.

Bei der folgenden Operation fand sich ein chronisches Duodenalulcus, das perforiert war, gedeckt durch das Netz. Die Exploration des Pankreas ergab einen im Durchmesser etwa 4,5 cm großen Tumor im Schwanzbereich. Es konnten weder Lymphknoten noch Lebermetastasen entdeckt werden. Der Tumor wurde zusammen mit einem Teil des Pankreasschwanzes exzidiert. Das Ulcus wurde gleichfalls exzidiert.

Drei Monate später war die Patientin symptomfrei und wieder arbeitsfähig. Da histologisch hier und da infiltratives Wachstum des Geschwulstgewebes nachzuweisen war, wurde der dringende Verdacht auf Malignität des Tumors gestellt. 1 1/2 Monate nach der Operation ergab die Kontrolle der Säuresekreationswerte einen völlig normalen Befund. Die zuletzt durchgeführte Kontrolluntersuchung der Patientin nach 9 Monaten ergab postoperativ einen als geheilt anzusehenden Zustand.

Dieses Beispiel soll zeigen, daß prinzipiell eine erfolgreiche Therapie in der totalen Exzision eines ZES-Tumors bestehen kann. Wenn dies gelingt, (totale Tumorentfernung), ist es selbstverständlich sogar die beste Therapie, das gilt auch heute noch. Auf die Schwierigkeit der totalen Tumorentfernung wird später

noch eingegangen werden. Es ist leider nur selten möglich, das gesamte Geschwulstgewebe zu entfernen. Außerdem kann sich der Operateur sehr selten sicher sein, alles Geschwulstgewebe entfernt zu haben. Es sei hier nur an die möglicherweise zusätzlich zu einem soliden Tumor vorhandene diffuse Hyperplasie und/oder Mikroadenomatose irgendwo im Pankreas erinnert. Problematisch ist jedoch hier der viel zu geringe Beobachtungszeitraum, der im Grunde die Diagnose "Heilung" nicht zuläßt. Bevor man von solchem Erfolg sprechen darf, müssen vielmehr Jahre der Beobachtung nach Operation folgen.

4.3. Als nächstes sei eine der wichtigsten und umfangreichsten Arbeiten überhaupt besprochen

verfaßt von: ELLISON, E.H. und WILSON, S.D. Annals of surgery 1964 (33)

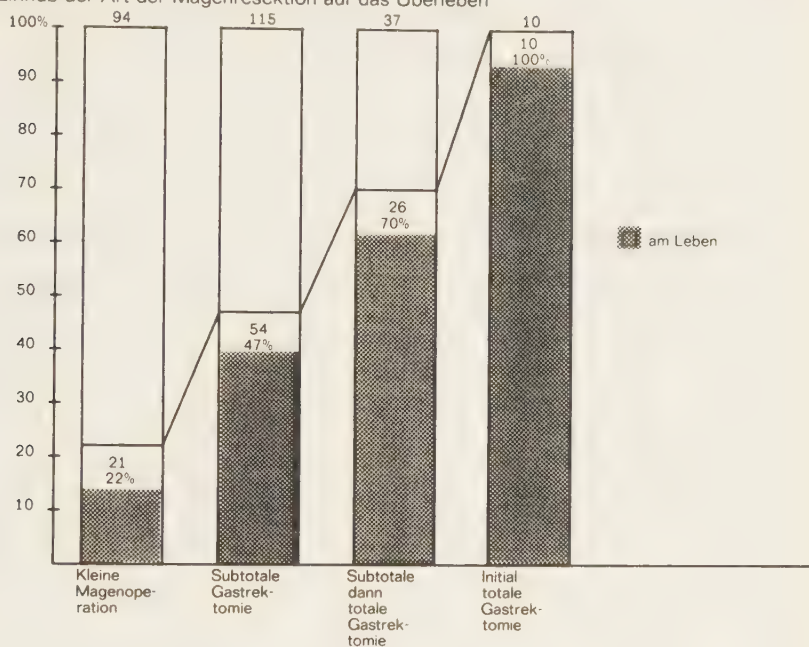
Bei 75 Patienten wurde eine Tumorresektion mit subtotaler Gastrektomie durchgeführt. Es überlebten 39 Patienten, entsprechend 52%. Bei 22 Patienten wurden eine Tumorresektion und eine totale Gastrektomie durchgeführt, es überlebten 19, entsprechend 86%. Betreffs der verschiedenen als alleinige Therapie gilt folgendes:

20% überlebten ihre Krankheit ohne operative Therapie. 47% (54 von 115) der Patienten mit subtotaler Gastrektomie überlebten. 70% (26 von 37) Patienten, bei denen zuerst eine subtotale, dann eine totale Gastrektomie durchgeführt wurde, überlebten. Von den 10 Patienten, bei denen als Initialtherapie die totale Gastrektomie durchgeführt wurde, überlebten alle, also 100%.

Siehe Tabelle XIII

Tabelle XIII 35)

Einfluß der Art der Magenresektion auf das Überleben



Bei dem Wert von 100% ist, statistisch gesehen, das zu geringe Kollektiv von 10 Patienten zu beachten. Außerdem waren zu damaliger Zeit, 1964, die nach den Operationen zur Beobachtung gewählten, oder besser gesagt, verfügbaren Zeiträume noch zu gering, um eine wirklich als annähernd sicher geltende Aussage bzgl. ziemlich sicherer Heilung treffen zu können. Einerseits durch das geringe Kollektiv, die nicht genügend langen Beobachtungszeiträume, schließlich die 1964 und früher noch nicht so fortgeschrittene Chirurgie wie heute, ist es zurückzuführen, daß das Kollektiv mit isolierter, totaler Gastrektomie bzgl. erfolgreicher Therapie besser abgeschnitten hat, als die Gruppe derer mit totaler Gastrektomie und kombinierter Tumorentfernung. Heute, nachdem man größere Fallzahlen auswerten konnte, muß man eher von der umgekehrten Relation ausgehen.

4.4. Als nächstes eine Arbeit von FRIESEN, S.R. (42)

FRIESEN beschreibt in dieser Arbeit elf verschiedene Fälle, mit unterschiedlichen Methoden und differentem Erfolg behandelt. Bei Patient 1 schritt die Erkrankung 20 Jahre lang unaufhaltsam fort. Er starb 1957 an Lungenarterienembolie, wies außerdem Magenulcera und Lebermetastasen auf. Von 1951 bis 1954 wurden wiederholt subtotale Gastrektomie und Magenteilresektionen durchgeführt, außerdem eine Vagotomie. Diagnose: metastasierendes Inselzellcarcinom.

Patient 2, ebenfalls metastasierendes Inselzell-Ca:

Als Therapie wurde lediglich eine Gastrojejunostomie durchgeführt. Der Patient starb nach 8 Jahren an Lungenarterienembolie, außerdem wies er Magengeschwüre und diffuse Metastasen auf.

Patient 3 litt ebenfalls unter einem metastasierenden Inselzellcarcinom:

Er wurde mit subtotaler Gastrektomie, Vagotomie und Röntgenbestrahlung behandelt, starb aber 7 Jahre nach Krankheitsbeginn an Hämorrhagie, außerdem fanden sich generalisierte Metastasen und ein Hypophysenadenom.

Patient 4 litt unter einem ZES, bedingt durch diffuse Hyperplasie der Inselzellen. Seit 1937 litt er unter Duodenalgeschwüren. 1962 wurde anlässlich eines perforierten Jejunalulcus die Diagnose gestellt: Der Patient wurde mit einer totalen Gastrektomie, einer partiellen Jejunektomie und einer distalen Pankreatektomie behandelt. 5 Jahre nach der Operation ging es ihm gut, doch verstarb er dann an einem Unfall.

Patient 5 litt ebenfalls unter einem metastasierenden Inselzell-Ca. Es wurden eine totale Gastrektomie, eine Jejunumteilresektion und Lymphknotenmetastasen entfernt. Bei einer second look operation, 4 Jahre später, fanden sich keine Metastasen. 6 Jahre nach der Operation war der Patient gesund.

Patient 6 litt unter einem metastasierenden Pankreasinseldrüsencarcinom und einem Nebennierenadenom rechts mit Cushing-Syndrom. Die rechte Nebenniere wurde frühzeitig entfernt. Es wurde eine totale Gastrektomie und Exzision von Lymphknoten- und

einer Lebermetastase durchgeführt. Kurze Zeit später wurde eine Lungenmetastase entfernt. 5 Jahre danach fand man bei einer second look operation eine Metastase im Mediastinum, die entfernt wurde. Sonst war kein Anhalt für wiederaufgeflamnte Metastasierung zu sehen. 2 Jahre nach diesem letzten Eingriff war der Patient gesund.

Patient 7 litt an einem Inselzell-Ca., das an der Oberfläche des Pankreas gelegen war. Zunächst wurden eine lokale Exzision und distale Pankreatektomie mit Splenektomie wegen rezidivierender Ulcera durchgeführt. Ein Tumor konnte bei dieser Gelegenheit nicht gefunden werden. Ein Jahr später nach diesem Eingriff war der Patient gesund.

Patient 8 litt unter einem metastasierenden Inselzellcarcinom. Es wurden eine totale Gastrektomie und eine Tumorexzision im Pankreasschwanz und Resektionen von Lebermetastasen vorgenommen. Lungenmetastasen wurden belassen, desgleichen einige Metastasen im Pankreas und in der Leber. 1 Jahr später konnte eine Regression der Metastasen festgestellt werden, der Patient war klinisch gesund.

Patient 9 litt unter einem großen Inselzellcarcinom. Nach totaler Gastrektomie und subtotaler Pankreatektomie fanden sich 3 Jahre später ein Tumor im Pankreas und Lebermetastasen. Dem Patienten ging es subjektiv gut.

Patient 10, der keinen malignen Tumor hatte, wurde nach Vagotomie und Magenteilresektion eine totale Gastrektomie vorgenommen.

Im selben Jahr wies er bei der Kontrolle keine Manifestation eines Tumors auf.

Patient 11 litt ebenfalls nicht unter einem malignen Tumor. Bei ihm wurde ebenfalls nach Vagotomie und Magenteilresektion eine totale Gastrektomie vorgenommen. Ein Jahr nach dieser Operation wies der Patient keine Entwicklung eines Tumors auf.

4.5. Zur Theorie des "gastric factor"

FRIESEN propagiert in dieser Arbeit die Theorie vom "gastric factor", einem Magenfaktor also, der ein ZES entstehen läßt und es unterhält. Wesentlicher Anlaß hierzu ist die von ihm beobachtete Regression der Tumormetastasen in Fall 8 nach totaler Gastrektomie, außerdem das nicht Vorhandensein von Metastasen bei second look operationen nach Jahren. Die Tumorregression kann evtl. auch eine Spontanremission gewesen sein, wie von MELNYK, C.S. und KRIPPAEHNE, W.W. 1965 beschrieben (71). Diese Frage bleibt ungeklärt. Als Gegenteil mußte auch FRIESEN leider einen Fall hinnehmen, bei dem es nach totaler Gastrektomie zu einem weiteren Tumorwachstum kam. Auch die nach Jahren erfolgten second look operationen, die keinen krankhaften Befund ergaben, reichen nicht aus, die totale Gastrektomie als alleinige Therapie eines ZES zu fordern. Hier wie oben bei dem Fall der Tumorregression ergibt sich das Problem der zu geringen Fallzahlen. Weiterhin sind nach heutiger Auffassung die Beobachtungszeiträume, die zur Verfügung standen, für eine

realistische und eventuelle endgültige Wertung des Therapieerfolges nicht ausreichend; wissen wir doch, daß das ZES einen ausgesprochen langwierigen Verlauf nehmen kann. Vor allem nach erfolgter Therapie, insbesondere totaler Gastrektomie, ist oft eine wesentliche Verlangsamung oder sogar ein Sistieren des Krankheitsverlaufes zu registrieren. Das heißt jedoch leider nicht, daß nicht nach geraumer Zeit das maligne Wachstum seinen Fortgang finden kann, um schließlich doch zum Tode des Patienten zu führen.

Das reicht selbstverständlich nicht aus, die von FRIESEN angenommene Existenz eines "gastric factor" zu widerlegen, doch ist dieser "gastric factor" vielleicht einfach nur die Tatsache der Rückkoppelungskette Magen-Pankreas. Durch die totale Gastrektomie wird diese Kette getrennt, wodurch es zu einer Verlangsamung, einem Sistieren oder manchmal sogar zu einer Regression der Krankheit kommen könnte.

Es zeigt sich noch einmal, daß die totale Gastrektomie ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur erfolgreichen Therapie eines ZES ist. Sie als alleinige Therapie beim ZES zu fordern, ist zu erreichen einmal die Zahl der beobachteten Patienten nicht aus. und die Zeiträume der einzelnen Beobachtungsdauer sind zu kurz. FRIESEN gibt später, (1972) (46), weitere Gründe an, wegen derer die totale Gastrektomie einer Tumorexzision vorzuziehen ist. Der Tumor tritt oft multipel auf. Metastasen produzieren auch Hormon. Das ZES wird in solchem Fall also selbst nach Pankreasentfernung aufrechterhalten. Das ZES kann durch eine diffuse Hyperplasie im Pankreas entstehen, ein Tumor als solcher ist also unauffindbar.

Die Ulcusdiathese kann so heftig sein, daß der Magen allein aus diesen Gründen bereits entfernt werden muß.

Die Gastrektomie muß komplett sein, der Chirurg sollte Ösophagus und Duodenum an den Resektionsrändern erkennen, da ein minimaler Rest von Magenschleimhaut das ZES aufrechterhalten. bzw. nach kurzer Zeit klinisch wieder beginnen lassen und die Krankheit weiter fortschreiten lassen kann.

Die für eine totale Gastrektomie aufgeführten Gründe gelten auch heute noch, doch reichen sie nicht aus, die totale Gastrektomie als alleinige Therapie des ZES zu fordern. Die Begründung hierfür wurde weiter oben schon dargelegt.

4.6. Als nächstes soll wieder eine sehr wichtige Arbeit von ELLISON, E.H. und WILSON, S.D. als Grundlage dienen (35)

Die Autoren schildern noch einmal das Wachstum der ZES-Tumoren als langsam, zumindest relativ langsam. Für den nicht operierten Patienten trifft es auch heute zu, daß er in den weitaus häufigsten Fällen an den Komplikationen seiner Ulcusdiathese ad exitum kommt, nicht durch das Tumorwachstum per se. Dies wird untermauert durch die Feststellung, daß von 144 Patienten, die starben (57% der 260 Fälle), 75% an den Komplikationen der Ulcuskrankheit ad exitum kamen gegenüber der vergleichsweise geringen Zahl von nur 9 Patienten, die durch den Tumor per se starben. Wie man später sehen wird, ist diese relativ geringe Quote bei den operierten Patienten jedoch bedeutend höher, so daß auch 1967 ELLISON und WILSON bereits als beste Therapie die

totale Gastrektomie in Kombination mit "soviel Tumorentfernung wie möglich" forderten. Tumorresektion und totale Gastrektomie überlebten 19 von 22 Patienten, das sind immerhin 86%. Die Frage, wie lange diese Krankheit nach dieser Therapie überlebt wurde, bleibt auch hier leider wieder unbeantwortet. Wichtig ist noch, daß von den 144 Patienten die starben, 119 operiert worden sind, 62 der 119 (52%), die starben, kamen inert 30 Tagen nach Operation zu Tode. Die häufigsten Todesursachen waren hier Perforation, insuffiziente Anastomose, Fisteln (43 Patienten). Danach folgten gastrointestinale Blutungen (16 Patienten) und schwere Elektrolytentgleisung (12 Patienten).

Als weitere mögliche Todes-Ursachen werden angegeben:

Lungenarterienembolie,

Pneumonie,

Schock

Von 8 Kindern mit ZES wurden 3 subtotal magenreserziert, alle starben. Bei den restlichen 5 wurde eine totale Gastrektomie durchgeführt, mit dem Erfolg, daß sie nach 6, 4 1/2, 3 1/2, 3 und 2 Jahren alle noch am Leben sind. Alle bis auf ein Kind, das unter diffuser Hyperplasie im Pankreas litt, tragen noch ZES-Geschwulstgewebe in sich. Sie alle entwickeln sich jedoch normal ohne Ernährungsprobleme. Die Autoren schlossen daraus wohl mit Recht, daß bei Kindern eine totale Gastrektomie genauso lebenserhaltend sein kann wie beim Erwachsenen.

Hier wird ebenfalls noch einmal klar, daß die Hauptursache für den tödlichen Verlauf eines ZES zunächst einmal die vehemente Ulcusdiathese ist. So ist es erklärlich, daß sich ZOLLINGER

schon zu Beginn der totalen Gastrektomie als Therapie des ZES zuwandte, ohne daß bereits ausreichendes Zahlenmaterial vorlag.

4.7. Als nächstes eine Arbeit von STREMPLE, J.F. (99)

Zum Prinzipiellen Problem einer totalen Gastrektomie sagt STREMPLE, daß das Risiko 6-mal höher als normal ist, wenn die Operation aus Gründen lebensbedrohlicher Komplikationen akut durchgeführt werden muß. Eine wichtige Feststellung, die schon allein das Verzögern der Diagnosestellung nicht erlaubt. von den anderen Gründen einmal ganz abgesehen.

Unter dem Gesichtspunkt, daß die meisten unoperierten ZES-Patienten an ihrer Ulcusdiathese an exitum kommen, weist auch STREMPLE auf die beiden prinzipiell erfolgreichen operativen Therapiemöglichkeiten beim ZES hin:

Totale Gastrektomie, und zweitens totale Tumorentfernung. Durch das häufige Vorhandensein von Metastasen oder occulten Tumoren bei Diagnosestellung ist es jedoch nur selten möglich zudem dann meist trotzdem ungewiß, den gesamten Befall der Drüse zu finden und, wenn das gelingt das Geschwulstgewebe in toto zu entfernen. So fordert STREMPLE die totale Gastrektomie als Therapie der Wahl bei Erwachsenen wie Kindern mit malignem ZES, insbesondere wenn bereits Metastasen vorliegen. Die totale Gastrektomie hält er auch für eine berechnigte Therapie bei Patienten, die schon mehrere Standardulcusoperationen hinter sich haben, bei denen aber kein definitiver Tumor gefunden werden konnte.

Die gleiche Berechtigung für eine totale Gastrektomie sieht STREMPLE sogar bei einem solitär auftretenden Tumor. In einem solchen Fall erscheint es aber doch besser, den Tumor zu entfernen. Intra operationem sollte ein Säuresekretionstest durchgeführt werden, wenn möglich mit Stimulation, Sekretin oder Calcium, z.B., denn nach Entfernung der funktionellen Tumormasse muß die Säuresekretionsrate rapide fallen. In jedem Falle muß bei Tumorentfernung, aber besser nicht nur dann, nach der Operation eine genaue postoperative Überwachung durchgeführt werden, die regelmäßige Säuresekretionstests mit Provokation z.B. durch Calcium und Sekretin einschließen.

Wenn doch eine totale Gastrektomie durchgeführt wird, sollte aber der Tumor in jedem Falle mitentfernt werden. Dies muß man nicht zuletzt aus folgenden Angaben schließen:

7 von 8 Patienten ohne Metastasen waren 7 Jahre nach totaler Gastrektomie am Leben. Hingegen überlebten 3 von 7 Patienten mit Metastasen 10 Jahre nach totaler Gastrektomie. Absolut gesehen für eine maligne Erkrankung mit Metastasen sicher kein schlechter Befund. Dennoch muß man klar sehen, daß ein Patient auch nach einer totalen Gastrektomie sehr wohl noch an seiner Erkrankung, hier an seinen malignen Tumoren, zugrunde gehen kann, wenn dies nach Angaben von STREMPLE auch nur in dem relativ geringen %-Satz von 13% der ZES-Patienten nach totaler Gastrektomie geschieht.

Das Bild wird durch die Angabe, daß nach subtotalen Magenresektionen, durchgeführt bei ZES-Patienten, 21% an Tumorprogression sterben, nicht viel günstiger.

Man sieht nun deutlich, daß mit der totalen Gastrektomie als

alleinige Therapie des ZES keineswegs das Optimum der Therapie erreicht sein kann. Ein nicht unerheblicher %-Satz der so behandelten Patienten kommt, wenn oft auch nach Jahren der Latenz, schließlich doch noch an dem Wachstum des Tumors ad exitum. Aus den bisher gezeigten Ergebnissen und diesen weitergehenden Ergebnissen, ergibt sich bereits als logische Konsequenz die Forderung nach der Totalen Gastrektomie mit radikaler Tumorentfernung, kombiniert als Therapie des ZES. Somit können bei der erfolgreichen totalen Gastrektomie dem %-Satz der Patienten, die dennoch an ihrem Tumor ad exitum kommen würden, vorgebeugt werden, indem soviel Tumorgewebe wie möglich entfernt wird. Das zurückgebliebene Tumorgewebe bietet schließlich für einen total gastrektomierten Patienten sonst die Hauptgefahr, doch noch an seiner Grundkrankheit zu sterben.

4.8. Eine Arbeit von ZOLLINGER(116)

ZOLLINGER fordert zu Beginn der Operation die Mobilisation von Milz und gesamtem Pankreas. Weiterhin eine Pylorusinzision, um mit eingeführtem Finger zwischen dem selben und Daumen einen eventuellen vorhandenen Tumor im Antrum oder Duodenum zu palpieren. Außerdem sollten Lymphknoten aus dem lig. gastroduodenale schnell-schnitt untersucht werden. Führt dies alles zu einem negativen Ergebnis, ist außerdem der Säuresekretionstest auch nach Calcium oder Sekretin höchstens grenzwertig, so darf eine Standardulcus-operation vorgenommen werden. Bei pathologischem Ausfall eines Sekretionstestes sollte eine totale Gastrektomie vor-

genommen werden. Bei Duodenalwandtumoren mit Metastasen, oder multiplen Adenomen fordert ZOLLINGER klar die totale Gastrektomie. Bei solitären Tumoren kann man es auch nach seiner Meinung bei Tumorentfernung belassen, im Falle eines Tumors im Pankreaskopf bedeutet dies eine Whipple-Operation. Auf die Schwierigkeiten der Diagnose "solitärer Tumor" ist schon in hinreichendem Maße hingewiesen worden. Auch für Kinder unter 16 Jahren fordert ZOLLINGER die totale Gastrektomie.

Auch bei Patienten mit Lebermetastasen sollte eine totale Gastrektomie durchgeführt werden, denn dieserart behandelte Patienten überlebten zu 42% und 30%, 5 bzw. 10 Jahre. Im Gegensatz dazu überlebten Patienten mit Lebermetastasen, bei denen eine Magenresektion durchgeführt wurde, nur zu 7% 5 Jahre, 10 Jahre niemand.

Eindeutig, um eine totale Gastrektomie in solchem Falle zu fordern. Gut gekapselte Metastasen sollten in jedem Falle mitentfernt werden, da dies in solchem Falle ohne großes Risiko für Blutgefäße möglich ist. Bei multiplen Tumoren oder Metastasen sieht ZOLLINGER keinen Sinn in der Entfernung derselben zusätzlich zur totalen Gastrektomie.

40% der Patienten mit malignem ZES leben länger als 5 Jahre nach totaler Gastrektomie. 50% aller totalen Gastrektomien lebten länger als 5 Jahre. Bei all diesen Zahlen darf nicht vergessen werden, daß mehr als 40% der Patienten, die in die Statistik einbezogen wurden, präoperativ ihre Symptome schon zwischen 5 und 14 Jahren hatten.

Da die ZES-Tumoren generell nicht schnell wachsen, nach totaler Gastrektomie auch zurückgebliebenes Tumorgewebe sicher

nicht schnell wächst, fordert ZOLLINGER sozusagen als "generelle" Marschroute" die totale Gastrektomie, als Therapie. erster Ordnung für die größte Zahl der Patienten.

Postoperativ fordert ZOLLINGER eine sorgfältige Überwachung des Patienten. Vitamin B₁₂- Injektionen sollten monatlich gegeben werden, außerdem sollte der Patient alle 3-6 Monate zur Diätüberwachung ins Krankenhaus kommen. Weiterhin sollte die Anastomose kontrolliert, eine Leberszintigraphie, Nüchternserumgastrinmessung und Calciuminfusionstest über 3 bis 4 Stunden durchgeführt werden.

Im Prinzip kommt ZOLLINGER also zu den gleichen Schlüssen wie STREMPLE. Er macht lediglich die Einschränkung, daß multiple Metastasen, wenn sie nicht gut chirurgisch angegangen werden können, nicht entfernt werden sollen. Es ist nach dem vorher Gesagten aber wohl doch zu fordern, daß, wenn irgend möglich, die Metastasen mitentfernt werden sollten.

4.9. Die Arbeiten von FOX, P.S., HOFMAN, J.J., DECOSSE und WILSON, S.D. (40)

137 Patienten wurden mit totaler Gastrektomie behandelt, bei 130 Patienten wurde eine kleinere Magenresektion durchgeführt. Die Gesamtsterblichkeit betrug 36% nach totaler Gastrektomie gegenüber 64% nach kleineren Magenresektionen. Nach totaler Gastrektomie starben 15% an fortschreitendem Tumorwachstum, 11% an postoperativen Komplikationen, 10% aus anderen Gründen. 43% der Patienten starben inert 30 Tagen nach Operation.

Tabelle XIV (40)

Überlebensraten von ZE-Patienten mit Metastasen

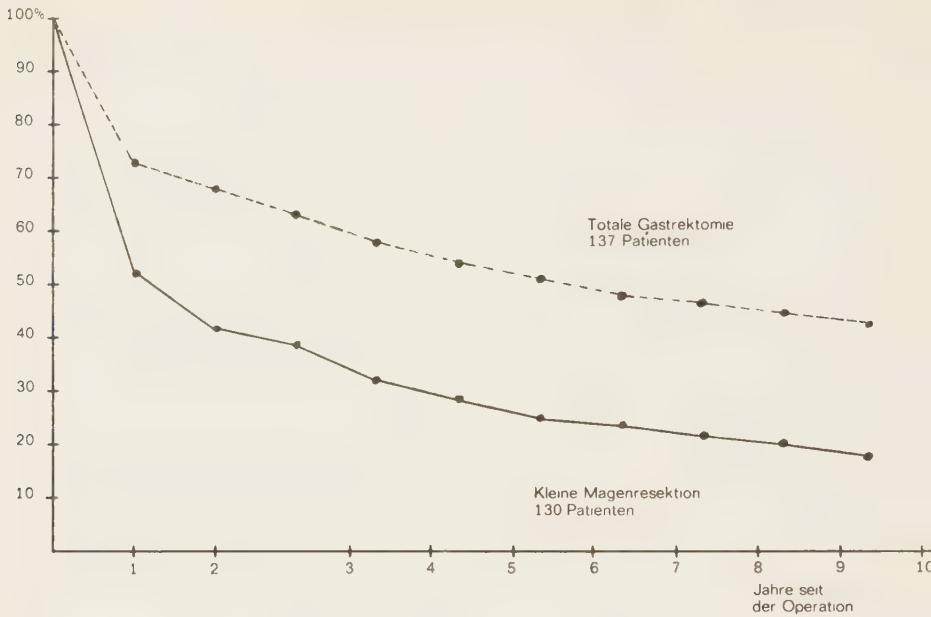


Tabelle XV (40)

Todesursachen bei Patienten mit metastasierendem Z.E. Tumor

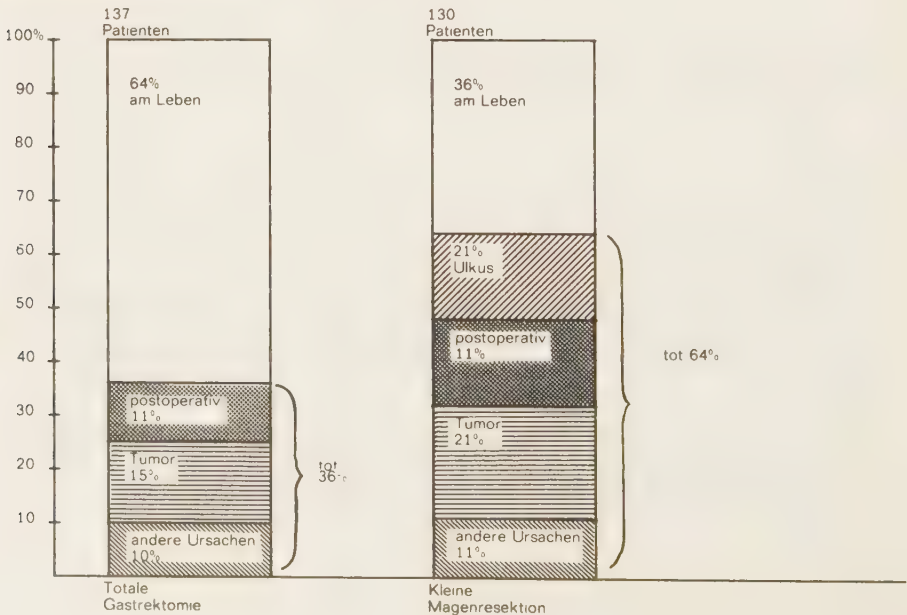


Tabelle XVI (40)

Überlebensrate von ZES-Patienten mit Lebermetastasen

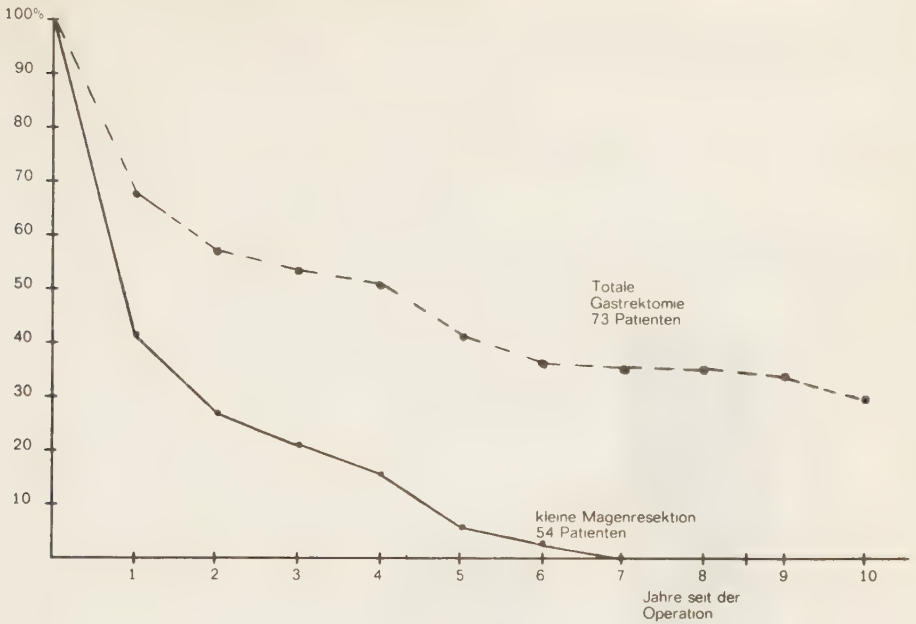


Tabelle XVII (40)

Todesursache von Patienten mit Lebermetastasen bei bestehendem ZES

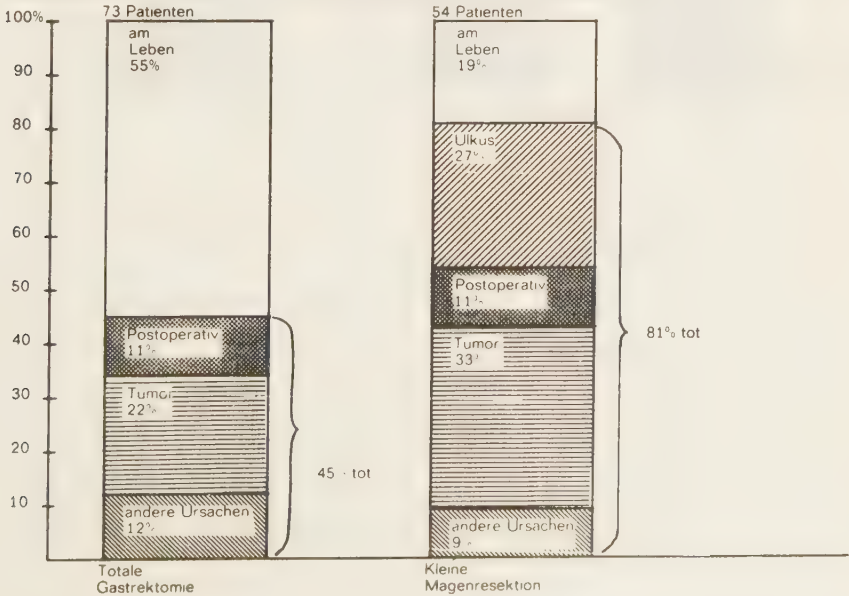
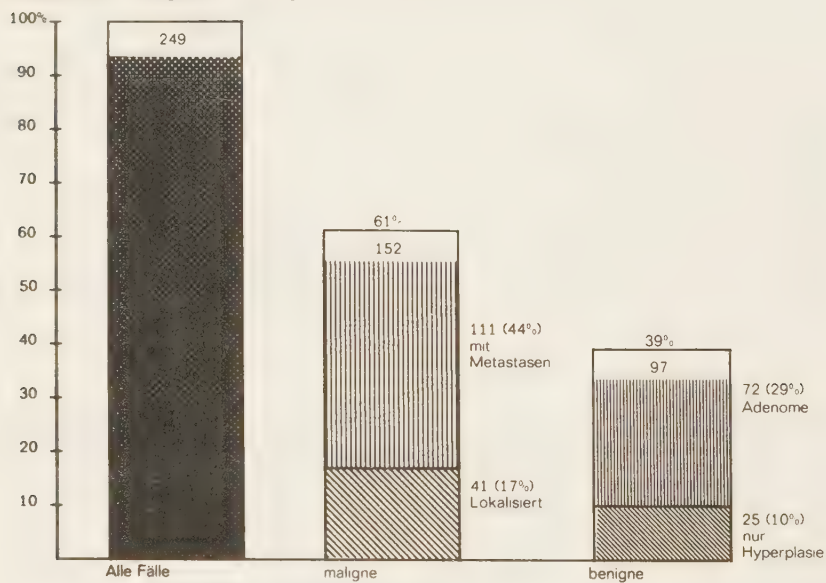


Tabelle XVIII (35)

Verhältnis der benignen und malignen ZES Tumore



Nach den kleineren Magenoperationen sahen die Ergebnisse wie folgt aus:

21% starben an fortschreitendem Tumorwachstum,

21% starben an Ulcuskomplikationen,

11% starben an postoperativen Komplikationen,

11% starben aus anderen Gründen,

41% der Toten starben inert 30 Tagen nach Operation.

Läßt man einmal die Früh Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage unberücksichtigt, d.h. streicht man sie einmal ab, ergeben sich folgende veränderte Prozentzahlen jetzt geltend für die Patienten, die die "kritische Zeit" von 30 Tagen postoperativ überlebt haben:

Nach totaler Gastrektomie starben:

17% an fortschreitendem Tumorwachstum (entsprechend 20 Patienten), die mittlere Überlebensrate lag hier bei 41,7 Monaten, Streuung von 1-120 Monaten. Nach kleineren Magenoperationen sah das Bild folgendermaßen aus:

30% starben an fortschreitendem Tumorwachstum (entsprechend 27 Patienten). Die mittlere Überlebenszeit lag bei 26,6 Monaten. Streuung von 1-120 Monaten.

Anders ausgedrückt, überlebten die totale Gastrektomie 55% 5 Jahre lang, 42% 10 Jahre lang, 18% 10 Jahre lang. Die mittlere Überlebensrate betrug also nach totaler Gastrektomie 5,5 Jahre, nach kleineren Magenoperationen hingegen nur 1,2 Jahre. Von den 36 Patienten, die die totale Gastrektomie 5 Jahre, oder länger überlebten, starben schließlich noch 8, oder 22% an fortschreitendem Tumorwachstum. Die restlichen 28 Patienten waren zur Zeit der Publikation alle am Leben, davon 14 sogar

10 Jahre oder länger. Patienten mit malignen ZES-Tumoren und Lebermetastasen:

Die Sterblichkeit betrug 45% nach totaler Gastrektomie, gegenüber 81% nach kleinen Magenoperationen. Nach totaler Gastrektomie starben:

22% an fortschreitendem Tumorwachstum,
11% an postoperativen Komplikationen,
12% aus anderen Gründen,
33% starben inert 30 Tagen nach Operation.

Nach kleineren Magenoperationen starben:

33% an fortschreitendem Tumorwachstum,
28% an Ulcuskomplika-tionen,
11% an postoperativen Komplikationen,
9% aus anderen Gründen,
36% starben inert 30 Tagen nach Operation.

Streicht man wiederum die Frühtodesfälle innerhalb 30 Tagen nach Operation ab, ergibt sich folgendermaßen verändertes Bild:

Nach totaler Gastrektomie starben:

25% (16 Patienten) an fortschreitendem Tumorwachstum,
50% (18 Patienten) an fortschreitendem Tumorwachstum.dagegen nach kleineren Magenoperationen.

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei ersteren 39,3 Monate, Streuung 1-120 Monate, bei letzteren 30,3 Monate, Streuung 1-84 Monate. Auch hier wieder signifikante Unterschiede.

Anders ausgedrückt überlebten nach totaler Gastrektomie 42,3% 5 Jahre, 30,3% 10 Jahre.

Nach kleineren Magenoperationen überlebten hingegen nur 7,3% 5 Jahre, niemand 10 Jahre.

33%, entsprechend 18 Patienten, derer die die totale Gastrektomie 5 Jahre oder länger überlebten, starben an fortschreitendem Tumorwachstum. Die restlichen 12 Patienten lebten zur Zeit der Publikation, 8 von ihnen bereits 10 Jahre oder länger.

Zum Problem der Tumorregression beschreibt der Artikel 4 Fälle. Bei einem Fall entwickelte sich Tumorregression 3 Jahre nach der totalen Gastrektomie, augenscheinlich also unabhängig von dieser, sondern vielmehr offenbar anlässlich einer durchgeführten Cholecystectomy. Die Lebermetastasen schwanden jedenfalls nach diesem Eingriff. Zur Zeit der Publikation war allerdings das Serumgastrin erhöht.

In zwei Fällen war nach der totalen Gastrektomie eine Tumorregression zu beobachten für den Zeitraum von 6 Jahren, doch dann nahm der Tumor wieder an Größe zu. Im letzteren Fall war eine Regression für 12 Jahre zu beobachten, doch kam der Patient im 13. Jahr an Metastasen ad exitum.

Aus all dem Ausgeführten ergibt sich, daß offenbar ein feedback Mechanismus Magen-Tumor vorliegt. Der Tod am Tumor trat nach totaler Gastrektomie wesentlich weniger häufig auf als nach kleineren Magenoperationen. Das Tumorwachstum war nach totaler Gastrektomie offenbar langsamer als nach den kleineren Magenoperationen, da die mittlere Überlebenszeit nach totaler Gastrektomie wesentlich höher lag.

Tumorregression war allerdings nur selten zu beobachten, doch ebenfalls nur bei Patienten mit totaler Gastrektomie.

Allerdings trat die Regression, zumindest vorübergehend, bei fast einem Drittel der Patienten, die Metastasen nur in den Lymphknoten hatten, auf. Diese reagieren offenbar empfindlicher als andere ZES Metastasen auf den feed back Mechanismus.

Auf der anderen Seite zeigen die Beobachtungen sehr deutlich, daß der Patient auch nach totaler Gastrektomie sehr wohl noch an seinem Tumor ad exitum kommen kann. Dieses wichtige Ergebnis konnten nur Langzeitbeobachtungen ergeben, da die Krankheit relativ lange, vor allem nach totaler Gastrektomie überlebt werden kann, oder offenbar ruht, bzw. sogar wenn auch selten, sich temporär zurückbildet.

FRIESEN konnte zu diesem Ergebnis kommen, daß die pathologisch anatomisch maligne Erkrankung auch tatsächlich in den meisten Fällen langfristig gesehen maligne verläuft. Es ist also auch unbedingt für den einzelnen Patienten eine extrem langfristige postoperative Überwachung zu fordern. Sie muß offenbar über Jahrzehnte dauern. Diese Ergebnisse führen weiterhin zu dem Schluß, daß bei der ohne Zweifel sinnvollen totalen Gastrektomie als Therapie beim ZES unbedingt gleichzeitig soviel Tumorgewebe wie nur möglich mitentfernt werden sollte.

Diese Arbeit von FOX, WILSON et. al. (40) hat den großen Vorzug, daß sie erstens über genügend große Fallzahlen berichtet, zweitens genügend lange Beobachtungszeiträume gegeben sind. Sie ist somit eine der aussagekräftigsten Arbeiten überhaupt. HOFMAN, ELLISON und VILLAR und auch FENDER (10?) kommen in ihren Arbeiten unabhängig voneinander zu gleichen Ergebnissen.

Es ergibt sich hier das vorher schon Geforderte. Da immerhin noch ein Viertel der mit einer totalen Gastrektomie behandelten Patienten letztendlich an Tumorwachstum sterben, ist unbedingt zu fordern, daß die totale Gastrektomie mit einer radikalen Tumorentfernung kombiniert wird. Dies scheint derzeit die einzige Möglichkeit, die relativ guten Überlebenschancen der Patienten, die wegen eines ZES mit einer totalen Gastrektomie behandelt worden sind, noch einmal signifikant zu verbessern. Es ist dies die eindeutige "Stoßrichtung" vieler Autoren, die sich eingehend mit den Problemen des ZES auseinandersetzen.

So wird dieses Vorgehen beispielsweise gleichermaßen von CAMERON und HOFMAN (14) gefordert. Zum gleichen Ergebnis kommen weiter THOMPSON, REEDER, VILLAR und FENDER in ihren Arbeiten. (102)

In dieser Therapie sind auch alle bisher gewonnenen Kenntnisse vereint, ohne daß etwas vernachlässigt wurde.

Darüber hinaus zeigte der Artikel noch einmal deutlich die therapeutische Insuffizienz der "kleinen" Magenresektionen als Therapie beim ZES.

4.10. WADDELL, W.R., COPPINGER, W.R. und LOUGHRY, R.W. heben noch einmal hervor, daß prinzipiell eine Möglichkeit zur Therapie eines ZES darin besteht, den Tumor zu entfernen. Theoretisch müßte diese Therapie auch heute noch die beste aller möglichen sein. Auf die Schwierigkeiten einer totalen Tumorent-

fernung, insbesondere beim ZES, ist schon hinreichend hingewiesen worden. Weiterhin darf nicht unerwähnt bleiben, daß auch bei den Fällen, in denen eine totale Tumorentfernung durchgeführt werden konnte und auch wurde, die Beobachtungszeiträume zu kurz sind, um eine Aussage darüber zu machen, ob diese Therapie, bei den absolut richtigen Indikationen angewandt, signifikant bessere Ergebnisse zeitigt, als eine totale Gastrektomie mit oder ohne Tumorentfernung.

Die andere Schwierigkeit, um eine zuverlässige Aussage zu machen, besteht darin, daß die mit dieser Methode behandelten Patienten zahlenmäßig zu gering sind. So fordern die Autoren die Pankreatikoduodenektomie für Patienten, die einen benignen oder malignen ZES-Tumor im Duodenum oder im Pankreaskopf haben, sogar mit peripankreatischen Lymphknotenmetastasen, wenn der Tumor in toto zu entfernen ist. Untermauert wird diese Forderung durch die Schilderung folgenden Falles:

Bei einem 61 jährigen Patienten, der ein Inselzellcarcinom in der Duodenalwand mit Lymphknotenmetastasen hatte, wurde eine Pankreatektomie durchgeführt. 5 Jahre nach der Operation bei der zuletzt durchgeführten Kontrolluntersuchung ging es ihm gut.

Zu den gleichen Ergebnissen kommen GERSTEIN, J.D. und MUIR, R.W.
(48)

4.11. Auch ZOLLINGER (117) kommt in seiner Arbeit zu den praktisch gleichen Ergebnissen, wie vorher schon dargelegt. Zunächst müssen während der Operation Pankreas und Duodenum bis zum Milzrand mobilisiert und genaustens kontrolliert werden, bei negativer Exploration müssen Duodenum und Magenantrum von innen digital ausgetastet werden.

Bei weiterhin ergebnisloser Exploration und grenzwertigem Serumgastrin, normalem Calciuminfusionstest sollte eine Vagotomie und BI-Resektion durchgeführt werden. Bei erhöhtem Serumgastrin ist trotz negativ verlaufener Exploration eine totale Gastrektomie zu fordern.

Ein vermeintlich solitärer Duodenaltumor kann, kombiniert mit einer Vagotomie und einer Pyloroplastik, lokal entfernt werden, man muß jedoch in der Hälfte der so behandelten Patienten mit einem Wiederaufflackern der Erkrankung rechnen. Es ist zu bedenken, daß gleichzeitig die Krankheit im Sinne ihrer malignen Potenz durch solches Verhalten gesteigert werden kann. Diese Methode ist also nicht unproblematisch, wenngleich sie bei erfolgreichem Einsatz eine der besten Therapiemöglichkeiten darstellen dürfte. Doch wird bei einer solchen Therapie nach erfolgter Operation immer ein Bangen, zumindest des Chirurgen, bestehen bleiben, ob der Patient ein Rezidiv bekommt oder nicht. Deshalb kann die bei Erfolg unzweifelhaft sehr gute Therapie nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Die Whipplesche Operation als Therapie beim ZES lehnt ZOLLINGER ab. Er befürwortet jedoch den Versuch einer Lokalexzision eines solitären, auf der linken Pankreasseite befindlichen Tumors, wenn nach dessen Entfernung ein prompter Abfall der Magen-

saftsekretion intra operationem zu beobachten ist.

Bei den restlichen Fällen, einschließlich derer alter Patienten mit Metastasen, ist die totale Gastrektomie zu fordern, da sie offenbar auch in zunächst hoffnungslos erscheinenden Fällen zumindest Lebensverlängerung bewirken kann. Auf dieses Problem wurde an anderer Stelle schon eingegangen.

Zum Schluß soll noch gesagt werden, daß auch bei dieser malignen Erkrankung eine Früherkennung und die dann gegebenenfalls rasch folgende totale Gastrektomie mit Tumorentfernung eine sicher nicht unwesentlich verbesserte numerische und zeitliche Überlebensrate der Operierten zur Folge haben dürfte.

5. FAZIT

Als Fazit zum Problem der richtigen Therapie beim ZES muß festgestellt werden:

Das Vorgehen nach klassischen chirurgischen Vorstellungen, Entfernung des Tumors als alleinige Therapie, ist abzulehnen. Die Rezidivquote ist aus verschiedenen Gründen zu hoch.

Als Hauptgrund hierfür seien die diffuse Hyperplasie, die Mikroadenomatose und die Mikrometastasierung zum Zeitpunkt der Operation erwähnt.

Ausnahmen von dieser Regel könnte man allenfalls den solitären Duodenaltumor. Doch bleibt auch hier die Entfernung desselben als alleinige Therapie problematisch, da es etwa in 50% zu Rezidiven kommt. Die totale Gastrektomie als alleinige chirurgische Intervention ist eine recht erfolgversprechende Therapie.

Langzeituntersuchungen ergaben jedoch, daß auch nach totaler Gastrektomie ein Wiederaufflackern der Krankheit bis hin zum tödlichen Ausgang erfolgen kann, wenn auch nicht selten nach Jahren scheinbarer Gesundheit.

Die sogenannten Tumorregressionen sind mit Vorsicht zu betrachten. Zwar scheint es sie, wenn auch selten, zu geben, doch sind sie auch dann offenbar des öfteren nur temporär, d.h. auch in diesen Fällen kann der Tumor letztendlich den Patienten ad exitum letalem bringen.

Aus all diesen Gründen ist, wie Langzeituntersuchungen mit großen Zahlen ergaben, eine totale Gastrektomie mit radikaler Tumorentfernung in fast allen Fällen des ZES zu fordern. Diese Therapie gewährt offenbar zeitlich wie auch zahlenmäßig die größten Überlebensraten. Bezüglich der Therapie des ZES im Kindesalter scheint nichts anderes zu gelten.

Eine jahre-, besser jahrzehntelange postoperative Überwachung ist erforderlich.

Eine frühe Stellung der Diagnose verbessert wesentlich die Überlebenschance des einzelnen Patienten.

6. Zusammenfassung

Pathologie und Pathophysiologie des ZES wurden geschildert. Auf das klinische Bild wurde auch anhand vieler Fallbeschreibungen eingegangen. Zur Differentialdiagnose des ZES wurden die wichtigsten Erkrankungen erwähnt. Eine wichtige und mit hoher Treff-

sicherheit ausgestattete diagnostische Methode ist die Bestimmung des Serumgastrinspiegels. Es wurde auf die große Bedeutung des "Vorsorge" - wie des "Nachsorge" screenings aufmerksam gemacht auch in Hinblick auf die offenbar zumindest vorhandene Erblichkeit der Disposition des ZES und des MEA-Syndroms. Die Übergänge der beiden Syndrome wurden aufgezeigt. Das Problem der Therapie des ZES wurde ausführlich behandelt. Die Probleme der selten den Krankheitsverlauf über lange Zeit günstig beeinflussenden alleinigen Tumorchirurgie wurden erörtert und erklärt.

Die alleinige am Erfolgsorgan des ZES ansetzende Therapie wurde als eine im Vergleich zur vorherigen besseren Therapie geschildert und erklärt. Nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse bzgl. des ZES wurde die totale Gastrektomie kombiniert mit radikaler Tumorentfernung, in den meisten Fällen als Therapie der Wahl geschildert und erklärt. Eine Begründung wurde auch in Form der Schilderung von Langzeitbeobachtungen gegeben. Eine Frühdiagnose wurde als eine relativ einfache die Heilungsraten beim ZES sicherlich deutlich bessernde Forderung angegeben.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ballard H.S., Frame B., Hartsock R.J.
Familial MEA-Peptic Ulcer Complex: Cases Reported in
the Literature 1903 - 1962
Medicine 43 (1964) , S. 481 - 516
2. Becker V.
Das Zollinger Ellison Syndrom
Wien. klin. Wschr. Nr. 29/30, Jg. 79, S. 577 - 585
3. Bedacht R., Ruëff F.L.
Insulinproduzierende und nichtinsulinproduzierende
Pankreastumoren mit endokrinen Krankheitsbildern
MMW Nr. 8 (1968), S. 446 - 454
4. Block M.A., Smith R.F., Haubrich W.S.
Surgical Problems in Management of Islet-Cell Tumors
with Gastric Hypersecretion
Arch. Surg. Vol. 85 (1962), S. 270 - 278
5. Blomgren S.E.
Zollinger-Ellison Syndrom
Postgrad. Med., Vol 54, Nr. 6 (1973), S. 161 - 166
6. Bonfils S., Mignon M., Accary J.P.
Secretion Provocation Test in Zollinger-Ellison Syndrome
with Medical (Metiamide) and/or Surgical Treatment
Acta hepatogastr. 22 (1975), S. 60
7. Bozyski E.M., Woodruff K., Session J.T.
Zollinger-Ellison Syndrome with Hypoglycemia Associated with
Calcification of the Tumor and its Metastases
Gastroenterology 65 No. 4 (1973), S. 658 - 661

8. Bradley E.L., Galambos J.T.
Failure of a Secretion Feedback Loop in the Zollinger-
Ellison Syndrome ? The Gastric Factor Revisited
Am. J. Dig. Dis. Vol. 17 No. 10 (1972), S. 939 - 944
9. Bradley E.L., Galambos J.T.
Secretion and Zollinger-Ellison Syndrome
Lancet No. 11 (1972), S. 594
10. Bradley E.L., Galambos J.T., Lobley C.R., Chan Y.K.
Secretion Gastric Relationships in Zollinger-Ellison
Syndrome
Surg. Vol. 73 No. 4 (1973), S. 550 - 556
11. Braun R., Schatzki P.F.
Intracisternal Granules in the Human Pancreas
Arch. Path. Vol. 91 (1971), S. 351 - 352
12. Bryant L.R., Moore T.C., Carney E.K.
Islet Cell Adenomas of the Duodenum with Recurrent
Peptic Ulceration (Zollinger-Ellison)
Ann. Surg. Vol. 160 No. 1 (1964), S. 104 - 107
13. Büchner F., Grundmann E.
Spezielle Pathologie
Urban & Schwarzenberg, München, Band 2, 5. Auflage,
S. 329 - 336
14. Cameron J., Hoffman N.
Zollinger-Ellison Syndrome: Clinical Features and Long
Term Follow up
Mayo Clin. Proc. Jan. (1974) Vol 49, S. 44 - 51
15. Castrup H.J., Fuchs K., Peiper H.J.
Cell Renewal of Gastric Mucosa in Zollinger-Ellison
Syndrome
Acta hepatogastr. No. 22 (1975), S. 40 - 43

16. Cathcart R.S., Webb C.M., Othersen H.
Zollinger-Ellison Syndrome in a Seven-Year-Old Boy:
A Case Report
Surgery Vol. 66 No. 2 (1969), S. 401 - 404
17. Chaitoughchawong S.
An Interesting Case of Zollinger-Ellison Syndrome
Ariz. Med. April (1971), S. 292 - 293
18. Chandhuri T.K., dto. Shirazi S.S., Condon R.E.
Radioisotope Scan - A Possible Aid in Differentiating
Retained Gastric Antrum From Zollinger Ellison
Syndrome in Patients with Recurrent Peptic Ulcer
Gastroenter. Vol. 65 No. 4 (1973), S. 697 - 698
19. Christlieb A.R., Schuster M.M.
Zollinger-Ellison Syndrome
Arch. Int. Med. Vol. 114 (1964), S. 381 - 388
20. Clarke A.M., Glen A.J.M., Illingworth C.
Zollinger-Ellison Syndrome Treated without Gastric
Surgery
Lancet 20th June (1964), S. 1360 - 1363
21. Cocco A.E., Conway S.J.
Zollinger-Ellison Syndrome Associated with Ovarian
Mucinous Cystadenocarcinoma
N. Engl. Med. J., 4th Sept. (1975), S. 485 - 486
22. Creutzfeldt W., Frerichs H., Ketterer H., Feurle G.
Arnold R.
Die klinischen Syndrome hormonal aktiver Pankreastumoren
Chirurg, Heft 3, Jg. 42 (1971), S. 97 - 105
23. Creutzfeldt W., Arnold R., Creutzfeldt C., Track N.S.
Pathomorphologic, Biochemical and Diagnostical Aspects
of Gastrinomas (Zollinger-Ellison Syndrome)
Hum. Pathol. No. 6 (1975), S. 47 - 76

24. Demling L., Ottenjann R., Gebhardt R.
Pankreas und peptisches Geschwür
Gastroenterologia 102 (1964), S. 129 - 134
25. Deucher F., Widmer A.
Zollinger- Ellison Syndrom
Therap. Umschau 27, Heft 4 (1970), S. 233 - 235
26. Dockray G.J., Walsh J.H., Passaro L.
Relative Abundance of Big and Little Gastrins in the
Tumours and Blood of Patients with the Zollinger-
Ellison Syndrome
GUT 16 (1975), S. 353 - 358
27. Dockray G.J., Walsh J.H.
Amino Terminal Gastrin Fragment in Serum of Zollinger-
Ellison Syndrome Patients
Gastroenterology 68 (1975), S. 222 - 230
28. Dodds N.J., Dehn T.G., Hogan W.B., Norman L.W., Wilson S.D.
Severe Peptic Esophagitis in a Patient with Zollinger-
Ellison Syndrome
Am. J. Roentgenol. Rad. ther. Nucl. med., Vol. 113 No.2
(1971), S. 237 - 240
29. Dodds J., Maddison F.E., Hogan W.B., Schulte W.J.
Arteriographic Demonstration of the Islet-Cell Tumors
in a Patient with Zollinger-Ellison Syndrome
Radiol. clin. biol. 42 (1973), S. 110 - 116
30. Dutz L., Gaines C.D., Donald J.M.Jr., Viar W.N.
Recurrent Peptic Ulceration Associated with Pancreatic
Lesions (Zollinger-Ellison Syndrome)
Am. J. Surg. 32 (1966), S. 57 - 59
31. Eisengarten K., Platzbecker H.
Beitrag zum Zollinger-Ellison Syndrom
Zbl. Chir. 98 Nr. 3 (1973), S. 90 - 93

32. Elder J.B., Ganguli D.C., Delamore I., Gillespie I.E.
Effect of Urogastone in Zollinger-Ellison Syndrome
Br. J. Surg. 61 (1974), S. 324
33. Ellison E.H., Wilson S.D.,
The Zollinger-Ellison Syndrome Re-appraisal and
Evaluation of 260 Registered Cases
Ann. Surg. Vol. 160 No. 3 Sept. (1964), S. 512 - 528
34. Ellison E.H., Wilson S.D.
The Zollinger-Ellison Syndrome Updated
Surg. Clin. N. Am. Vol. 47 No. 5 Oct. (1967), S. 1115 - 1124
35. Ellison E.H., Wilson S.D.,
Ulcerogenic Tumor of the Pancreas
Progr. Clin. Canc. (1967), S. 225 - 244
36. Enderlin F.
Ulzerogene Tumoren des Pankreas - Praktisch klinische
Aspekte
Helv. chir. act. Nr. 3 (1964), S. 294 - 303
37. Enderlin F.
Einige Aspekte des Zollinger-Ellison Syndroms aus
chirurgischer Sicht
Chirurg Jg. 42 Heft 3 (1971), S. 106 - 111
38. Evans W.E., Armstrong R.G., Schulte W., Garancis J.C.
Ulcerogenic Tumor of the Duodenum
Am. J. Surg. Vol 124 (1972), S. 596 - 599
39. Feurle G., Ketterer H., Creutzfeldt W.
Zollinger-Ellison Syndrom
Med. Klin. 67 Nr. 2 (1972), S. 37 - 40
40. Fox P.S., Hofman J.W., Decosse J.J., Wilson S.D.
The Influence of Total Gastrectomy on Survival in

Malignant Zollinger Ellison Tumors

Ann. Surg. Vol. 180 No. 4 Oct. (1974), S. 558 - 566

41. Friesen S.R., Tracy H.J., Gregory R.A.

Mechanism of the Gastric Hypersecretion on the
Zollinger-Ellison Syndrome: Successful Extraction of
Gastrin-Like Activity from Metastases and Primary
Pancreatico-Duodenal Islet Cell Carcinoma

Ann Surg. Vol 155 No. 2 (1962), S. 167 - 174

42. Friesen S.R.

A Gastric Factor in the Pathogenesis of the Zollinger
Ellison Syndrome

Ann. Surg. Vol. 168 No. 3 Sept. (1968), S. 483 - 501

43. Friesen S.R., Bolinger R.E., Pearse A.G.E.,

Mc. Guigan J.E.

Serum Gastrin Levels in Malignant Zollinger Ellison
Syndrome after Total Gastrectomy and Hypophysectomy

Ann. Surg. Vol. 173 No. 3 (1970), S. 504 - 521

44. Friesen S.R.

New Concepts of the Pathogenesis and Treatment of
Non-Beta Islet Cell Carcinoma of the Pancreas

Soc. Int. Chir., Bulletin Jan.-Febr. (1972), S. 39 - 45

45. Friesen S.R., Schimke R.N., Pearse A.G.E.

Genetic Aspects of the Zollinger-Ellison Syndrome:

Two Studies in Two Kindered Antral Gastrin Cell Hyperplasia

Ann. Surg. Vol. 176 No. 3 (1972), S. 370 - 383

46. Friesen S.R.

Zollinger-Ellison Syndrome

CPS April (1972), S. 1 - 52

47. Fritsch W.P., Hausamen T.U.

Aktuelle Diagnostik: Zur Differentialdiagnose der

Hypergastrinämie beim peptischen Ulkus
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), S. 1412 - 1414

48. Gerstein J .D., Muir R.W.
Zollinger-Ellison Syndrome: A Review
Am. J. Surg. April (1975), S. 230 - 239
49. Gregory R.A., Grossmann M., Tracy H.J., Bentley P.H.
Nature of the Gastric Secretagogue in Zollinger-
Ellison Tumors
Lancet No. 2 (1967), S. 543 - 544
50. Grozinger K.H.
Klinik der endokrinen Pankreasgeschwüre
Med. Welt 44 (1967), S. 2611 - 2621
51. Gross R., Schölmerich P.
Lehrbuch der Inneren Medizin
Schattauer Stuttgart, 3. Auflage (1973), S. 519 - 520
52. Guida P.M., Todd J.E., Mode S.W., Beal J.M.
Zollinger-Ellison Syndrome with Interesting Variations
Report of Twelve Cases Including One of Carcinoid of
the Duodenum
Am. J. Surg. 112 (1966), S. 807 - 817
53. Hallenberg G.A.
Gastroenterology at the Surgical Forum in 1963: A Review
Gastroenterology Vol. 46 No.3 (1964), S. 360 - 365
54. Hallenbeck G.E.
The Zollinger-Ellison Syndrome
Gastroenterology Vol 54 No. 3 (1968), S. 426 - 433
55. Hegglin R.
Differentialdiagnose Innerer Krankheiten
Gustav Thieme Verlag Stuttgart, 13. Auflage (1975), S. 519

56. Howe C.T.
Ulcerogenic Tumour of the Pancreas (Zollinger-Ellison Syndrome)
Scott. Med. J. 10 (1965), S. 307 - 317
57. Huizenga K.A., Goodrich W., Summerskill W.H.J.
Review: Peptic Ulcer with Islet-Cell Tumor
Am. J. Med. Vol. 37 (1964), S. 564 - 577
58. Ivey K.J., Hansky J.
Variability of Serum Gastrin Levels in Zollinger-Ellison Syndrome : Studies with Two Antisera to Gastrin
Am.J. Dig. Dis. 20 (1975), S. 513 - 517
59. Jaffe B.M., Peskin G.W., Kaplan E.L.
Serum Levels of Parathyroid Hormone in the Zollinger-Ellison Syndrome
Surgery Vol. 74 No. 4 (1973), S. 621 - 625
60. Jordan G.L., Law S.W., Foster R.P.
The Management of Patients with Islet-Cell Carcinoma Exhibiting the Zollinger-Ellison Syndrome
Am. J.Surg. Vol. 105 (1969), S. 80 - 88
61. Kaplan E.L., Hill B.J., Sizemore G.W.
Hypocalcemic Calcitonin-Like Factor from a Zollinger-Ellison Tumor
Surg. Forum (1973), S. 60 - 61
62. Karlie H., White T.T.
Non-Beta Hormone Producing Islet Cell Tumors of the Pancreas
Am. Surg. Nov. (1972), S. 602 - 607
63. Keel H.J., Roth J.L.A.
Redaktionelle Übersicht.Nicht-Insulin-produzierende Inselzelltumoren
Schw. Med. Wschr. 42, Band 97 (1967), S. 1399 - 1402

64. Kerkhoven P., Halter F.
Zollinger-Ellison Syndrom
Schweiz. Med. Wschr. 100 (1970), S. 1226 - 1228
65. Kocandrl V., Kittle F., Oberhelman H.A.
Pulmonary Resection for Metastasis in Non-Beta Islet
Cell Tumor of Pancreas
Ann. Surg. Vol. 172 No. 1 (1970), S. 49 - 52
66. Kovacs K., Horvath E., Ross R.C.
Two Distinct Types of Secretory Granules in an Islet-
Cell Carcinoma Associated with the Zollinger - Ellison
Syndrome
Am. J. Gastr. (1974), S. 245 - 249
67. Lehner A.
Zur Behandlung des Zollinger Ellisonschen Syndroms
Rev. Int. Hepatol. 16 (1966), S. 719 - 722
68. Lichtenberger L.M., Lechago J., Dockray G.J. Passaro E. Jr.
Culture of Zollinger-Ellison Tumor Cells
Gastroenterology 68 (1975), S. 1119 - 1126
69. Longmire W.P., Brown J., Buckberg G.D. et al.
The UCLA Interdepartemental Conference: Islet-Cell
Tumors of the Pancreas
Ann. Int. Med. Vol 68 No. 1 (1968), S. 203 - 221
70. Mc. Guigan J.E., Trudeau W.L.
Immunochemical Measurement of Elevated Levels of Gastrin
on the Serum of Patients with Pancreatic Tumors of
the Zollinger Ellison Variety
N. Engl. J. Med. Vol. 278 No. 24 (1968), S. 1308 - 1313
71. Melnyk C.S., Krippaelne W.W., Benson J.R., Dunply J.E.
Spontaneous Remission of Zollinger-Ellison Syndrome
Arch. Int. Med. Vol 115 Jan. (1965), S. 43 - 47

72. Mentgen C.N., Moeller D.D., Klotz A.
Protection by Pregnancy, Zollinger-Ellison Syndrome
J. Kans. Med. Soc. Febr. (1974), S. 37 - 39

73. Mordekhai M., Kahn P.C., Callow A.D., Levitan H.
Unusual Clinical Manifestations and Angiographic Findings in a Patient with the Zollinger-Ellison Syndrome
Ann. Int. Med. Vol. 71 No. 6 (1969), S. 1133 - 1139

74. Nance F.C., Thomas M.A.
Diagnosis and Treatment of the Zollinger-Ellison Syndrome
J. Louisiana State M. Soc. Vol. 120 No. 2 (1968),
S. 91 - 96

75. Oberhelman H.A., Nelsen T.S.
Surgical Consideration on the Management of Ulcerogenic Tumors of the Pancreas and Duodenum
Am. J. Surg. Vol. 108 (1964), S. 132 - 141

76. Ofstad E., Kluge T., Fretheim B.
Non-Beta Cell Tumors of the Pancreas: A Review of Four Cases
Acta Chir. Scand. 138 (1972), S. 705 - 711

77. Ottenhann R., Gall E., Elster K.
Tumorförmige Hyperplasie der Magenschleimhaut bei Zollinger Ellison Syndrome
Dtsch. med. Wschr. Jg. 92 (1967), S. 1538 - 1546

78. Ottenhann R., Peters H.
Gastrale Sekretionsanalysen bei Zollinger Ellison Syndrom
Klin. Wschr. Jg. 46, Heft 16 (1968), S. 870 - 874

79. Otto H., Reschke H., Ewe K.
Arteriographischer Nachweis und operative Behandlung
eines ulzerogenen Pankreastumors
Dtsch. med. Wschr. Jg. 94 Nr. 10 (1969), S. 486 - 488
80. Pannall P., Van den Berg W.P.J.
The Zollinger-Ellison Syndrome
S.A. Med. J. 7th Dec. (1974) Kapstadt, S. 2489 - 2491
81. Passaro E., Basso N., Sanchez R.E., Gordon H.E.
Newer Studies in the Zollinger-Ellison Syndrome
Am. J. Surg. Vol. 120 (1970), S. 138 - 143
82. Passaro E., Gordon E.H.
Malignant Gastrinoma Following Total Gastrectomy
Arch. Surg. Vol. 108 (1974), S. 444 - 448
83. Petersen H., Myren J., Liavag I.
Secretory Response to Secretin in a Patient with
Diarrhoea and the Zollinger-Ellison Pattern of
Gastric Secretion
GUT, London (1969), S. 796 - 799
84. Polak J.M., Stagg B., Pearse A.G.E.
Two Types of Zollinger-Ellison Syndrome: Immuno-
fluorescent Cytochemical and Ultrastructural Studies
of the Antral and Pancreatic Gastrin Cells in Different
Clinical States
GUT 13 (1972), S. 501 - 512
85. Prusak Y., Drew E.J.
Zollinger-Ellison Syndrome
Iowa med. Soc. Nov. (1974), S. 473 - 474
86. Rapaut V.I.
Erfahrungen zum Zollinger Ellison Syndrom
6. wiss. Chirurgentagung der DDR
Zbl. Chir. 26 a, S. 1228 - 1233

87. Ranson A.B., England M.T., Gillarn G.G., French J.M.
Stammers F.A.R.
Zollinger-Ellison Syndrome with Diarrhoea and
Malabsorption
Lancet 16th July (1960), S. 131 - 134
88. Reising O.K., Carter R.
Polyendocrine Adenomatosis with the Zollinger-Ellison
Syndrome: Successful Treatment by Total Gastrectomy
with a Lawrence Powel
Am. Surg. 31 (1965), S. 695 - 699
89. Rüs P.
Eine Kaduistik zum Wermer-Syndrom
Polyadenomatose des Endokriniums
Verh. Dtsch. Ges. Path. 58 (1974), S. 569
90. Rosenlund M.L., Crean G.P., Johnson D.G., Holtzapple P.G.
Brooks F.P.
The Zollinger-Ellison Syndrome in a 10-Year-Old Boy
J. Pediatrics Vol. 75 No. 3 (1969), S. 443 - 450
91. Ross J. R., Warren K.W., Rudolph N.E.
Zollinger-Ellison Syndrome: Report of a Case with a
Clinical Appraisal of the Syndrome
Med. Clin. N. Am. 50 (1966), S. 469 - 478
92. Roystan C.M.S., Brew S., Garnham J. R., Stagg B.H.,
Polak J.
The Zollinger-Ellison Syndrome Due to an Infiltrating
Tumour of the Stomach
GUT No. 13 (1972), S. 683 - 642
93. Säuberli H., Langiader F., Vetter W.
Das Magenantrumhormon Gastrin
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974), S. 745 - 751

94. Schrumpf E., Petersen H., Berstad A., Myren J.,
Rosenlund B.
The Effect of Secretin on Plasma Gastrin in the
Zollinger-Ellison Syndrome
Scand J. Gastroenter. No. 4 (1973), S. 145 - 150
95. Schwartz LD., White J.J., Saulsbury F., Haller A.
Gastrin Response to Calcium-Infusion: An Aid to
The Improved Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome
in Children
Pediatrics Vol 54 No 5 (1974), S. 599 - 602
96. Scully R.E., Mc. Neely B.U.
Case Records of the Massachusetts General Hospital
Weekly Clinicalpathological Exercises: Case 47 - 1974
N. Engl. J. Med. 28th Nov. (1974), S. 1179 - 1186
97. Siegenthaler W.
Klinische Pathophysiologie
Gustav Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage (1973)
S. 712 - 714
98. Smith R.
The Zollinger-Ellison Syndrome
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 37 (1965), S. 160 - 165
99. Stremple J.F.
Gastrinomas: Gastrin Producing Tumors
Surg. Clin. N. Am. (1975), S. 703 - 723
100. Strohmeier G.
Aktuelle Diagnostik: Diagnostische Maßnahmen bei
Verdacht auf Zollinger Ellison Syndrom
Dtsch. med. Wschr. Jg. 93 Nr. 26 (1968), S. 1283 - 1284
101. Thompson J.C., Reeder D.D., Bunchman H.H., Becker H.D.,
Brandt E.N.

Effect of Secretin on Circulating Gastrin
Ann. Surg. Vol 176 No. 3 (1972), S. 384 - 394

102. Thompson J.C., Reeder D.D., Villar H.V., Fender H.R.
Natural History and Experience with Diagnosis and
Treatment of the Zollinger-Ellison Syndrome
Surg. Gynecol. Obstet. 140 (1975), S. 721 - 739
103. Thorbjarnarson B., Zahn F.D.
Total Gastrectomy for Malignant Zollinger-Ellison
Syndrome NY-State J. Med. 15th Jan. (1970), S. 316 - 318
104. Turbey W.J., Passaro E.
Hyperparathyroidism in the Zollinger-Ellison Syndrome
Arch. Surg. Vol. 105 (1972), S. 62 - 66
105. Vogel R., Weinstein D.L., Herskovic T., Spiro H.M.
Mechanisms of Steatorrhea in the Zollinger-Ellison
Syndrome
Ann. Int. Med. Vol. 67 No. 4 (1967), S. 816 - 823
106. Waddell W.R., Coppinger W.R., Loughry R.W.
Pancreaticoduodenectomy for Zollinger-Ellison Syndrome
Ann.Surg. Vol. 168 Oct. (1968), S. 641 - 653
107. Waddell W.R., Loughry R.W.
Gastric Acid Secretion after Pancreaticoduodenectomy
Arch. Surg. Vol. 96 (1968), S. 574 - 585
108. Weichert A., Reed R., Creech O.Jr.
Carcinoid Islet-Cell Tumors of the Duodenum
Ann. Surg. 165 (1967), S. 660 - 669
109. Weitz G.
Technik und Ergebnisse der Pankreas-Duodenalresektion
beim Carcinom des Pankreaskopfes oder Duodenums
Chirurg Jg. 42, Heft 8 (1971), S. 379 - 381

110. Wilson S.D., Ellison E.H.
Total Gastric Resection in Children with the Zollinger-
Ellison Syndrome
Arch.Surg. Vol.91 (1965), S. 165 - 173
111. Wilson S.D., Ellison E.H.
Survival in Patients with the Zollinger-Ellison
Syndrome Treated by Total Gastrectomy
Am. J. Surg. Vol. 111 June (1966), S. 787 - 791
112. Zakel J.V., Matko I., Ferlage D.
Das Zollinger-Ellison Syndrom bei ektopischem
ulzerogenem Pankreastumor in der Leber
Med. Welt Nr. 30 (1969), S. 1642 - 1648
113. Zollinger R.M., Ellison E.H.
Primary Peptic Ulceration of the Jejunum Associated
with Islet Cell Tumors of the Pancreas
Ann. Surg. Vol. 142 No. 4 Oct. (1955), S. 709 - 723
114. Zollinger R.M.
Reflections on the Ulcerogenic Syndrome
Ann. Surg. 33 (1967), S. 610 - 615
115. Zollinger R.M., Moore F.T.
Zollinger-Ellison Syndrome Comes of Age
JAMA Vol. 204 No. 5 (1968), S. 361 - 365
116. Zollinger R.M.
Islet-Cell Tumors of the Pancreas and the Alimentary
Tract
Am. J. Surg. 129 (1975), S. 102 - 110
117. Zollinger R.M.
Ulcerogenic Tumors of the Pancreas
Aust. N. Z. J. Surg. Vol 45 No. 1 Febr. (1975), S. 1 - 8

Lebenslauf

Als Sohn des Arztes Dr. Albert Deimer und seiner Ehefrau Ellinor, geb. Schoen, wurde ich am 26.12.1952 in Minden geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Grundschule.

Ostern 1963 bestand ich die Aufnahmeprüfung für das staatliche altsprachliche Gymnasium in Minden.

1966 wechselte ich, meiner Neigung zu neuen Sprachen folgend, auf das staatliche Besselgymnasium, ebenfalls in Minden, über. Im Mai 1971 bestand ich das Abitur.

Nachdem ich die erste Ablehnung für das Medizinstudium erhalten hatte, begann ich am 18.10.1971 in Göttingen Landwirtschaft zu studieren. Am 5.10.1972 bestand ich den ersten Abschnitt der Diplomvorprüfung auf dem Gebiet der Agrarwissenschaften, der mir gleichzeitig als Vorphysikum anerkannt wurde.

So wurde ich von der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen als ordentlicher Student der Medizin übernommen.

Am 10.4.1974 bestand ich in Göttingen die ärztliche Vorprüfung.

Am 25.3.1975 bestand ich in Göttingen den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Am 31.3.1977 bestand ich in Göttingen den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Ich wechselte dann von Göttingen an die medizinische Fakultät der Universität Münster, wo ich am 25.4.1978 den dritten und letzten Teil der ärztlichen Prüfung bestand.

Am 3.7.1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Ab dem 15.1.1979 arbeitete ich als Assistenzarzt im pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses in Ingolstadt.

Am 1.10.1979 wurde ich zur Ableistung des Grundwehrdienstes von der Bundeswehr als Stabsarzt einberufen.

